

Université Fédérale



Toulouse Midi-Pyrénées

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :

Charlène COOL

le jeudi 26 octobre 2017

Titre :

Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED BSB : Pharmacologie

Unité de recherche :

Unité Mixte de Recherche 1027 Inserm - Université Paul Sabatier, Equipe de Pharmacoépidémiologie

Directeur/trice(s) de Thèse :

Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, Toulouse

Monsieur le Docteur Philippe Cestac, Toulouse

Jury :

Rapporteurs :

Madame le Professeur Sylvie Bonin-Guillaume, Marseille

Madame le Professeur Christine Fernandez, Paris

Examineurs :

Madame le Docteur Pernelle Noize, Bordeaux

Monsieur le Professeur Yves Rolland, Toulouse

Monsieur le Professeur Jean-Michel Senard, Toulouse

Monsieur le Docteur Achille Tchalla, Limoges

Université Fédérale



Toulouse Midi-Pyrénées

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :

Charlène COOL

le jeudi 26 octobre 2017

Titre :

Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED BSB : Pharmacologie

Unité de recherche :

Unité Mixte de Recherche 1027 Inserm - Université Paul Sabatier, Equipe de Pharmacoépidémiologie

Directeur/trice(s) de Thèse :

Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, Toulouse

Monsieur le Docteur Philippe Cestac, Toulouse

Jury :

Rapporteurs :

Madame le Professeur Sylvie Bonin-Guillaume, Marseille

Madame le Professeur Christine Fernandez, Paris

Examineurs :

Madame le Docteur Pernelle Noize, Bordeaux

Monsieur le Professeur Yves Rolland, Toulouse

Monsieur le Professeur Jean-Michel Senard, Toulouse

Monsieur le Docteur Achille Tchalla, Limoges

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Sylvie Bonin-Guillaume, rapporteur

Je souhaite vous exprimer toute ma gratitude et mes remerciements respectueux pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer mon travail de thèse en tant que rapporteur. Je vous remercie de l'enthousiasme dont vous avez fait preuve à l'égard de ce travail ainsi que pour toutes les remarques constructives que vous m'avez formulées. Je vous suis également reconnaissante d'avoir fait le déplacement depuis Marseille pour siéger dans ce jury.

A Madame le Professeur Christine Fernandez, rapporteur

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury et d'avoir accepté d'être l'un des rapporteurs de ma thèse. Je vous remercie de m'avoir transmis avec autant de rapidité vos remarques constructives sur ce travail. Nous aurons l'occasion d'échanger sur le sujet lors de la soutenance. Soyez assurée de toute ma gratitude et de mon profond respect. Je vous suis également reconnaissante d'avoir fait le déplacement depuis Paris pour siéger dans ce jury.

A Madame le Docteur Pernelle Noize, membre du jury

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Je suis très touchée par l'enthousiasme et la bienveillance dont vous avez fait preuve à l'égard de mes travaux depuis notre rencontre. L'aventure a commencé en Master de recherche où vous avez jugé mon travail. Membre de mon comité de thèse ensuite, membre du jury aujourd'hui. J'espère vivement que cette collaboration se poursuivra par la suite pour d'autres travaux.

A Monsieur le Professeur Yves Rolland, membre du jury

Cher Yves, je souhaite t'exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir associée il y a 4 ans maintenant à ce beau projet qu'est IQUARE. Je tiens également à te remercier pour le partage de ton expertise clinique en gériatrie, tes conseils avisés, mais aussi pour tes qualités humaines et plus particulièrement pour ton enthousiasme communicatif dans la réalisation des projets de recherche menés ensemble. J'espère vivement pouvoir prolonger cette collaboration.

A Monsieur le Professeur Jean-Michel Senard, membre du jury

Membre de mon comité de thèse, vous suivez mes travaux depuis leur début. Je vous remercie d'avoir accepté avec autant d'enthousiasme de poursuivre l'aventure en siégeant dans ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Achille Tchalla, membre du jury

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Je suis impatiente d'entendre votre analyse de ce travail. Votre expertise dans le domaine de la gériatrie apportera indéniablement des éléments de réflexion à ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, directrice de thèse et membre du jury

Chère Maryse, je vous remercie de m'avoir accueillie il y a déjà plus de 6 ans dans votre équipe et d'avoir su m'encourager avec bienveillance et compréhension dans la réalisation de mon master de recherche puis de ce travail de thèse. Votre expertise et votre humanité ont

énormément contribué à la bonne réalisation et à l'aboutissement de ce travail, que j'espère digne de vos attentes. Nous n'avons pas tout à fait clos le travail de recherche entrepris sur « IQUARE », et travaillerons encore ensemble, je l'espère, sur beaucoup d'autres nouveaux projets. Votre expertise méthodologique m'est précieuse et je risque d'avoir encore besoin des conseils de la spécialiste de l'élagage des mots inutiles : esprit de synthèse et droit au but ! J'y travaille...😊

A Monsieur le Docteur Philippe Cestac, directeur de thèse et membre du jury

Cher Philippe, je vous remercie pour la confiance que vous m'accordez depuis maintenant 8 ans, pour avoir cru en mes compétences, pour m'avoir permis de m'épanouir dans une carrière hospitalo-universitaire depuis 3 ans, pour m'avoir fait confiance et confié des responsabilités au sein du pôle Pharmacie, pour tous les projets que j'ai réalisés avec enthousiasme à vos côtés. Merci également pour vos précieux conseils, votre investissement à toute épreuve, votre soutien et surtout pour l'impulsion que vous donnez à la recherche au sein du pôle Pharmacie. J'espère sincèrement pouvoir continuer de travailler à vos côtés !

A toutes les personnes avec qui j'ai eu l'honneur de travailler dans le cadre de cette thèse,

Aux médecins du pôle de gériatrie, je tiens à vous remercier pour l'expertise clinique que vous nous avez apportée, et pour votre grande disponibilité.

A ma chère Cécile, tout a débuté avec toi il y a presque 7 ans ! J'ai beaucoup appris à tes côtés dans le domaine de la gériatrie et je t'en suis vraiment reconnaissante. Merci d'avoir cru en mes compétences, tu as contribué à celle que je suis professionnellement aujourd'hui. Merci également pour ta contribution, ta grande disponibilité et ton soutien dans la réalisation de ces travaux de thèse. J'espère pouvoir continuer d'être associée encore longtemps à l'équipe « gériatrie » pour mener ensemble de nouveaux projets de recherche. Enfin, merci pour ton amitié !

A Charlotte, Laure, Fiona, Flavie, Audrey, Laurie, merci pour tout le temps passé avec moi à l'analyse des ordonnances de cette étude. C'était très agréable de travailler avec vous !

Au Professeur Benoît Lepage, je tiens à vous remercier pour votre contribution à la première partie de mon travail de thèse. Les modèles multiniveaux n'auront je l'espère bientôt plus de secret pour moi !

Au Docteur Philipe de Souto Barreto, merci pour ta collaboration et les relectures que tu as faites de chaque papier.

A Céline Mathieu, merci pour ta collaboration, ton aide précieuse sur le décryptage des données d'IQUARE et surtout ta patience et ta bonne humeur communicative !

Aux informaticiens, Thibault Bouillie et Etienne Gardies, merci pour l'aide que vous m'avez apportée dans la construction du formulaire Access©.

A Paul McCambridge, merci pour la relecture que tu as faite de mon tout premier papier.

A mes collègues ranguellois,

A ma chère Véro, ma chef ☺, un grand merci d'avoir accepté de sacrifier ma présence sur le pôle en juin pour que je puisse avancer et finaliser ma thèse dans les temps, cela m'aura été essentiel ! Merci pour tes compétences, ta rigueur, ton pragmatisme et ta passion communicative dans tout ce que tu fais ! Merci infiniment pour tout le soutien (et les recadrages sur le chemin de l'optimisme ☺ dont j'ai eu besoin dans les moments difficiles de l'année passée) que tu m'as apporté. « La foudre ne frappe pas deux fois au même endroit » et « la roue tourne » font désormais partie de mon conditionnement quotidien ☺ J'espère que nous ferons équipe encore longtemps !

A Naïs, merci pour la douceur que tu apportes à notre équipe ☺ ! Une nouvelle note qui nous ravie !

A Isa et BB, mes collègues mais surtout mes amies, une spéciale dédicace pour vous les filles qui avaient été réellement d'un soutien indéfectible cette année et l'année passée ! Des copines au top, au petit soin, toujours le petit mot qui rassure, les encouragements, et d'une telle patience...vous m'avez fait tellement de bien ! Je vous en remercie ! Love you mes poulettes !

A Isa L, Elo, Matthieu, Camille, Elisa, Blandine, Brigitte, Pascale, Joc, les préparateurs..., Merci d'être de super collègues de travail, c'est tellement agréable d'avoir

une équipe comme vous au quotidien ! Je mesure la chance que j'ai d'avoir cet environnement de travail ! Vive l'équipe de rangement et que cela continue ! ☺

A mes collègues de Physio, Daniel, Victo, Yannis, Lise et les autres, Merci pour ces 3 belles années où j'ai pu m'épanouir à enseigner à vos côtés ! J'aime tellement ce métier ! Merci de vous être organisés pour me remplacer pendant mon congé maternité. J'espère pouvoir continuer à travailler avec vous !

A tous mes proches,

A Mum et Dad, encore une thèse oui mais la dernière cette fois ☺ ! Merci de m'avoir donné le goût des études, du travail et de la persévérance, de m'avoir permis de faire ces longues études, d'avoir été là pour tous ces concours et examens qui n'en finissaient pas, mais surtout merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenue, merci pour ce que je suis et pour ce que vous êtes, je vous aime!

A Adrille et Nanou, vous allez enfin pouvoir arrêter de me demander combien de temps il me reste avant de passer « encore » une thèse ! Nanou, je passe mon tour puisque tu seras à ma place le 3 novembre ☺. Merci pour tous les bons moments passés et à venir, pour être restés mon Adrille et ma Nanou malgré l'éloignement physique, pour ce que vous êtes, je vous aime!

A Mamie et Grand-Père, pour tout l'amour que vous m'avez donné et que tu me portes encore Mamie, pour le soutien à toute épreuve, pour tes prières à Sainte Rita qui ont sûrement en partie été exaucées ☺, pour notre complicité, je vous aime!

A Mélo et Victor,

Victor, futur mari de ma sœur (oulala !), merci de rendre ma sœur heureuse ! (et de faire du vélo avec mon mec et mon frère c'est cool aussi ☺)

Mélo, future maman, merci de rendre mon frère heureux, de le canaliser aussi ☺

Et pour tout ce que vous apportez à la famille COOL, merci !

A ma BELLE belle-famille, Nadine, Alain, Antoine et Marielle, pour m'avoir accueillie à bras ouverts, pour l'intérêt et l'attention que vous me portez, pour vos petits coups de fil qui font plaisir (dédicace à Alain ☺), pour tous les bons moments passés et à venir, merci !

A Clairette, pour ton soutien à toute épreuve, pour ton amitié sincère, pour ta personnalité si apaisante et rassurante, pour être mon médecin (préféré) au pied levé, pour toutes les ordos que tu m'as faites ☺, Merci !

A Aurélie, pour nos années de fac, pour tous les moments de la vie passés avec toi et ceux à venir, merci !

A Annelise, Adèle, Fanny, Charlotte, mes copines de lycée, qui sont maintenant des mamans comblées, pour tous les moments passés avec vous, pour cette amitié qui persiste malgré la distance, pour tout ce que vous m'apportez, merci !

A mes amis Caennais, Estelle, Juju, Bibou, les 2 PE, Mélanie, Charlène, Carole, et les autres...c'est toujours un grand plaisir de vous retrouver en Normandie, merci d'être restés présents malgré la distance !

A mes amis Toulousains, Céline, Angèle, Béné, Lucie, Anne-So, Fiona, Nathal, Laure, Flavie, Clarisse, Laeti, Nico et tous les autres, pour notre belle amitié, merci ! Merci tout particulièrement à Céline et Angèle qui m'ont beaucoup rassurée cette année ! Love you les filles !

A Val et Laurent, pour notre amitié « made in Normandie » ☺, merci !

A tous mes amis et collègues du CEIP, Anne, Gaga, Manuela, les deux Emilie, Cécile, Aurore, Guillaume, Bérangère, Margaux, Camille..., merci pour ces fous rires partagés, cette belle amitié, et le soutien que vous m'avez apporté tout au long de ces années ! Vous avez tous contribué de près ou de loin à cette thèse ! Un remerciement particulier à Aurore pour ta motivation, ton soutien et ton aide précieuse pour les tiff de cette thèse ☺ !

A mon Mathieu, pour notre complicité et notre complémentarité qui me sont chères et m'apportent tant, pour ton soutien dans les épreuves difficiles des dernières années, pour le bonheur et l'amour que tu m'apportes au quotidien, pour être à mes côtés, pour notre petite chouquette tant désirée à venir, pour notre nouvelle vie à trois ! Merci ! Je t'aime my litt!

À tous ceux que j'ai peut-être eu l'indélicatesse d'oublier...

« Vieillir, c'est organiser sa jeunesse au fil des ans »,

Paul Eluard.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| TABLE DES MATIERES | 1 |
| LISTE DES TABLEAUX | 3 |
| LISTE DES FIGURES..... | 4 |
| LISTE DES ANNEXES | 5 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | 6 |
| RÉSUMÉ..... | 9 |
| I. INTRODUCTION | 11 |
| A. Caractéristiques de la population âgée..... | 11 |
| B. Iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé..... | 16 |
| C. Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée, outils de détection et prévalence | 19 |
| D. Amélioration de la qualité des soins en EHPAD | 31 |
| II. CONTEXTE DES TRAVAUX ET HYPOTHESES DE RECHERCHE..... | 35 |
| III. OBJECTIFS DE RECHERCHE | 37 |
| IV. MATERIELS ET METHODES | 38 |
| A. Données sources..... | 38 |
| B. Construction de l'outil de détection de la PPI | 54 |
| V. VALORISATION DES TRAVAUX..... | 62 |

| | |
|--|------------|
| A. Partie 1 : Evaluation de la fréquence des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées des résidents d'EHPAD et détermination des facteurs associés au caractère potentiellement inapproprié de ces prescriptions | 62 |
| B. Partie 2 : Evaluation de l'association entre prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée et survenue d'événements indésirables (décès, hospitalisation)..... | 83 |
| C. Partie 3 : Evaluation de l'impact de l'intervention gériatrique mise œuvre dans IQUARE sur la prescription potentiellement inappropriée des résidents..... | 97 |
| VII. DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES | 138 |
| A. Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée (PPI)..... | 138 |
| B. Caractéristiques individuelles associées à la PPI | 141 |
| C. Facteurs organisationnels et structurels de l'EHPAD associés à la PPI | 143 |
| D. Impact de la PPI sur les résidents d'EHPAD | 147 |
| E. Stratégies interventionnelles pour améliorer la PPI des résidents | 149 |
| F. Forces et faiblesses des travaux..... | 151 |
| VIII. CONCLUSION GENERALE | 157 |
| IX. REFERENCES | 159 |
| X. ANNEXES..... | 178 |
| XI. AUTRES ACTIVITÉS RÉALISÉES PENDANT LA DURÉE DE LA THÈSE | 209 |
| A. Titres et fonctions occupées..... | 209 |
| B. Activités de recherche | 210 |
| C. Activités d'enseignement | 219 |
| D. Formations personnelles suivies non qualifiantes | 221 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1. Nombre de résidents à inclure et modalités du tirage au sort des résidents en fonction de l'effectif total des résidents en hébergement permanent. | 42 |
| Tableau 2. Survenue d'événements indésirables au cours du suivi en fonction de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée (PPI) initiale des résidents (T0). Régression logistique bivariable. | 88 |
| Tableau 3. Critères composites de la PPI associés au décès au cours du suivi. Régression logistique bivariable. | 89 |
| Tableau 4. Critères composites de la PPI associés au nombre d'hospitalisations au cours du suivi. Régression logistique bivariable (n = 644). | 91 |
| Tableau 5. Exploration des caractéristiques des résidents et des EHPAD à l'inclusion associées au décès au cours du suivi. Régression logistique multivariable. | 93 |
| Tableau 6. Exploration des caractéristiques des résidents et des EHPAD à l'inclusion associées au nombre d'hospitalisations au cours du suivi. Régression logistique multivariable. | 95 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1. Diagramme de flux des résidents et EHPAD de l'échantillon d'étude..... | 52 |
| Figure 2. Formulaire Access© d'aide à l'analyse pharmaceutique des prescriptions..... | 55 |
| Figure 3. Algorithme de définition de la prescription potentiellement inappropriée de neuroleptique..... | 61 |

LISTE DES ANNEXES

| | |
|--|-----|
| Annexe 1. Questionnaire relatif a la structure interne de l'établissement. | 179 |
| Annexe 2. Questionnaire relatif a l'état de santé des résidents..... | 183 |
| Annexe 3. Caractéristiques a l'inclusion des EHPAD toujours présents au suivi et comparaison entre les résidents avec et sans prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée (PPI) (n=163). | 187 |
| Annexe 4. Caractéristiques a l'inclusion des résidents (niveau 1) des EHPAD ayant participé au suivi et comparaison entre les résidents avec et sans prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée (PPI) (n=919). | 188 |
| Annexe 5. Prévalence des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées (PPI) et des autres types de problèmes potentiels liés a la prise en charge médicamenteuse à l'inclusion, parmi les 919 résidents des 163 ehpad présents à 18 mois de suivi..... | 190 |
| Annexe 6. Exploration des caractéristiques des résidents à l'inclusion associées au décès au cours du suivi. Régression logistique bivariable. | 191 |
| Annexe 7. Exploration des caractéristiques des EHPAD à l'inclusion associées au décès au cours du suivi. Régression logistique bivariable. | 192 |
| Annexe 8. Exploration des caractéristiques des résidents à l'inclusion associées au nombre d'hospitalisations au cours du suivi. Régression logistique bivariable. | 193 |
| Annexe 9. Exploration des caractéristiques des EHPAD à l'inclusion associées au nombre d'hospitalisations au cours du suivi. Régression logistique bivariable. | 194 |
| Annexe 10. Etude sur l'association entre antipsychotiques et mortalité chez les résidents d'EHPAD atteints de la maladie de Parkinson..... | 195 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

| | |
|--------------|---|
| ADL | Activities of Daily Living |
| AGGIR | Autonomie Gérontologique Groupe Iso-Ressources |
| AINS | AntiInflammatoires Non Stéroïdiens |
| AMI | Alerte et Maitrise de la Iatrogénie |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| ANESM | Agence Nationale de l’Evaluation et de la qualité des établissements et services Sociaux et Médico-sociaux |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| ARS | Agence Régionale de Santé |
| ASMR | Amélioration du Service Médical Rendu |
| ATC | Anatomique, Thérapeutique et Chimique |
| CNIL | Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés |
| CRIME | CRiteria to assess appropriate Medication use among Elderly |
| DREES | Direction de la Recherche, des Etudes, de l’Evaluation et des Statistiques |
| DUR | Drug Utilization Review |
| EHPA | Etablissement d’Hébergement pour Personnes Agées |
| EHPAD | Etablissement d’Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes |
| EI | Effet Indésirable |
| EIM | Effet Indésirable Médicamenteux |
| ESPS | Enquête sur la Santé et la Protection Sociale |
| FDA | Food and Drug Administration |

| | |
|---------------|---|
| GIR | Groupe Iso-Ressources |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HPST | Hôpital, Patients, Santé, Territoire |
| IDE | Infirmière Diplômée d'Etat |
| INSEE | Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques |
| IPET | Inappropriate Prescribing in the Elderly Tool |
| IPP | Inhibiteur de la Pompe à Protons |
| IQARE | Impact d'une démarche QUALité sur l'évolution des pratiques et le déclin fonctionnel des Résidents en EHPAD |
| IRDES | Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé |
| MAI | Medication Appropriateness Index |
| MCAR | Missing Completely At Random |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| PAERPA | Personnes Agées En Risque de Perte d'Autonomie |
| PMP | PATHOS Moyen Pondéré |
| PPI | Prescription Potentiellement Inappropriée |
| PUI | Pharmacie à Usage Intérieur |
| RCP | Résumé des Caractéristiques du Produit |
| SFPC | Société Française de Pharmacie Clinique |
| SIAD | Systèmes Informatisés d'Aide à la Décision |
| SIDA | Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis |
| SMR | Service Médical Rendu |
| START | Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment |

STOPP Screening Tool of Older Persons' Prescriptions

USLD Unité de Soins Longue Durée

RÉSUMÉ

Les sujets résidant dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) sont fréquemment exposés à une polypathologie et sont polymédiqués, ce qui augmente le risque de prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) et ainsi le risque d'événements iatrogènes tels que le décès et l'hospitalisation.

La plupart des études réalisées en France sur la PPI se sont focalisées sur des classes médicamenteuses précises, et peu ont évalué l'impact des caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD sur la PPI des résidents, indépendamment des caractéristiques individuelles. Cette thèse a eu pour objectif de développer un nouvel indicateur de PPI, reflétant au mieux la prise en charge médicamenteuse globale des résidents d'EHPAD.

Les travaux de thèse ont été réalisés sur un échantillon issu de l'étude IQUARE (Impact d'une démarche QUALité sur l'évolution des pratiques et le déclin fonctionnel des RESidents), étude quasi expérimentale (NCT01703689) évaluant l'impact d'une intervention basée sur l'éducation gériatrique du personnel de l'EHPAD sur des indicateurs de qualité des soins. Dans un premier temps, nous avons construit un outil original de détection de PPI, combinant des critères explicites et implicites, identifiant 71% des résidents avec une PPI à l'inclusion. Des caractéristiques organisationnelle (accès à un avis psychiatrique) et structurelle (présence d'une unité de soins spécialisée) de l'EHPAD expliquaient une part de cette PPI. Dans un second temps, afin de valider la pertinence de cet outil, nous avons évalué l'impact clinique de la PPI sur la survenue d'événements indésirables au cours du suivi. Nous n'avons pas

retrouvé de risque augmenté de décès ou d'hospitalisation. Enfin, l'intervention gériatrique générale de l'étude IQUARE a significativement réduit la PPI des résidents à 18 mois.

Ces travaux ont fourni des éléments importants à prendre en considération, lors de la construction de nouvelles études visant à modifier les pratiques de prescription et à réduire le nombre de médicaments prescrits chez les résidents d'EHPAD, mais aussi pour déterminer l'impact clinique de ces changements.

I. INTRODUCTION

A. Caractéristiques de la population âgée

1. Population âgée générale

Dans la littérature, les seuils retenus pour définir les populations de personnes âgées varient selon les auteurs et les époques. Le seuil de 65 ans initialement utilisé fait toujours référence pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou pour le recensement de la population. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la définition du "sujet âgé" comprend les personnes de plus de 75 ans, ou les personnes de plus de 65 ans polypathologiques (1). Cette dernière définition semble plus pertinente médicalement compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie, de l'augmentation de la qualité de vie et de l'état de santé de ces populations.

Selon le recensement de la population française de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) en janvier 2012, la classe d'âge des 65 ans et plus représentait 17,5 % de la population générale et les 75 ans et plus représentaient 9 % de la population générale. Les projections démographiques montrent que l'effectif de cette dernière classe d'âge (75 ans ou plus) augmente régulièrement chaque année : 9 % en 2012 ; 15 % en 2060. Ainsi un tiers de la population aurait plus de 60 ans, et le nombre de personnes de 75 ans ou plus passerait de 5,2 millions en 2007 à 11,9 millions en 2060 (2). Cette croissance démographique est encore plus spectaculaire pour les âges extrêmes puisque l'effectif de la

population des personnes âgées de 85 ans et plus passerait lui de 1,3 en 2007 à 5,4 millions en 2060 (2).

Cette accélération prévisible du vieillissement tient essentiellement à l'augmentation de l'espérance de vie et à l'avancée en âge des générations nombreuses du baby-boom (1947-1973). En France en 2016, l'espérance de vie était en moyenne de 85,4 ans pour une femme, et de 79,3 ans pour un homme. En vingt ans, l'espérance de vie des femmes a progressé de 3,4 ans et celle des hommes de 5,3 ans. Il existe toujours une différence marquée entre l'espérance de vie des hommes et celle des femmes, mais cet écart tend à se réduire. Ceci est notamment lié à la tendance que les femmes ont à ajuster leurs comportements à risque (tabac et alcool principalement) sur ceux des hommes. Ainsi, selon les projections de l'INSEE, les écarts d'espérance de vie à la naissance entre femmes et hommes devraient passer de 7,1 ans en 2005 à 5,2 ans en 2050.

Le vieillissement est un processus naturel inévitable, progressif et hétérogène tant à l'échelle de l'organisme qu'à l'échelle de la population. Le vieillissement physiologique est caractérisé par une diminution des capacités de l'organisme et une diminution des processus d'adaptation rendant l'être vulnérable. Il dépend principalement du patrimoine génétique mais peut être accéléré sous l'effet de l'environnement. Le vieillissement pathologique correspond à la décompensation fonctionnelle d'un vieillissement physiologique dans un contexte de pathologie ou de handicap. Le concept de "fragilité", initialement synonyme d'institutionnalisation des personnes âgées dont l'autonomie fonctionnelle exigeait des aides humaines (3), est devenu central en gériatrie. Il peut être considéré comme un processus progressif aggravant ou accélérant le vieillissement normal, ou comme un vieillissement "intermédiaire" (4). La HAS définit la fragilité comme un syndrome clinique qui est un

marqueur de risque de mortalité, de perte d'autonomie, de chutes, d'hospitalisation et d'institutionnalisation (5). De nombreuses études ont établi plusieurs phénotypes de personnes âgées en fonction du mode de vieillissement. Grâce au concept de fragilité, nous pouvons distinguer trois types de personnes âgées : robustes, pré-fragiles et fragiles, et dépendantes (6–10). Les personnes âgées robustes sont engagées dans un processus de vieillissement réussi, représentent environ 50 % des personnes âgées de plus de 65 ans, et peuvent être assimilées, en termes de besoins sanitaires, à la population adulte. L'objectif principal de prise en charge de ces patients est la prévention de l'état de fragilité et de dépendance. Les sujets âgés pré-fragiles (environ 30 %) et fragiles (environ 15 %) présentent un certain nombre de déficits (amaigrissement, asthénie, diminution de la vitesse de marche, faiblesse musculaire, sédentarité...) qui les rendent plus à risque de perte d'autonomie. Le stade de pré-fragilité est une phase de latence cliniquement silencieuse pendant laquelle les réserves physiologiques permettent encore de répondre au stress bien que diminuées. Se manifeste ensuite le stade de fragilité qui s'exprime cliniquement. Cet état est potentiellement réversible sous l'effet d'une prise en charge adaptée (11). Les sujets âgés dépendants représentent environ 5 à 10 % de la population âgée. La dépendance se définit par l'impossibilité partielle ou totale pour une personne d'effectuer sans aide les activités de la vie quotidienne (12). Ces sujets ont perdu leur autonomie pour les activités de base de la vie quotidienne et présentent généralement des pathologies chroniques invalidantes. Ils sont fréquemment hospitalisés ou en admis en institution. La dépendance est irréversible, l'objectif pour ces patients est donc une prise en charge globale afin de limiter l'évolution de la dépendance.

2. Population âgée en EHPAD

La proportion de personnes âgées résidant dans les EHPAD aux Etats-Unis, au Royaume-Uni ou en France, est estimée entre 4 et 12 % de la population âgée de plus de 75 ans (13). Le nombre de résidents d'EHPAD augmente dans la plupart des pays à revenu élevé (14). Aux États-Unis, le nombre de résidents d'EHPAD est passé de 1,1 à 1,4 millions entre 1977 et 2013 (15,16). D'après une étude menée par la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES), 6 % de la population âgée de plus de 85 ans vivait en EHPAD en 2011 (17). A cette date, la France comptait 7752 EHPAD, ce qui représente près de 592 900 places d'hébergement réparties de la façon suivante : 20% pour les EHPAD privés à but lucratif, 27% pour les EHPAD privés à but non lucratif, 26% pour les EHPAD publics hospitaliers et 27% pour les EHPAD publics non hospitaliers.

Depuis le début des années 2000 et la signature des premières conventions tripartites, les EHPAD ont connu un essor important en France (18). Entre 2007 et 2012, le PATHOS Moyen Pondéré (PMP) des établissements a ainsi augmenté de 9,4 %, tandis que le Groupe-Iso-Ressources (GIR) Moyen Pondéré est passé de 663 à 700 en moyenne (+ 5,6 %) (17).

Les éléments disponibles pour dresser un état des lieux précis du niveau de développement de l'offre d'hébergement en EHPAD sont rares en France et difficiles d'accès lorsqu'ils existent. Grâce à l'enquête nationale réalisée auprès des Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées (EHPA), la DREES du Ministère de la Santé dispose de données détaillées (17,19), mais qui ne sont réactualisées que tous les 4 à 5 ans. Elle a en particulier réalisé, sur la base des données au 31 décembre 2007, une cartographie de l'offre d'hébergement pour personnes âgées (20). Cette synthèse montrait l'existence d'importantes

inégalités territoriales en matière d'accessibilité. Depuis 2007 le paysage des EHPAD a évolué, sous les effets combinés des grands plans de santé publique (plan solidarité grand âge 2007-2012, plan Alzheimer 2008-2012, etc...), et de la transformation des mécanismes de planification de l'offre sociale et médico-sociale à l'échelle régionale (18).

B. Iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé

L'étymologie du mot « iatrogénie » désigne littéralement tout Effet Indésirable (EI) « engendré par le médecin ». Selon la définition de l'OMS datant de 1969, l'iatrogénie médicamenteuse désigne « *Toute réponse nocive et involontaire d'un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme, à des fins prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques, ou pour des modifications des fonctions physiologiques* » (21). L'iatrogénie médicamenteuse peut résulter d'un effet indésirable (iatrogénie dite « inévitable ») ou d'une erreur dans la prise en charge médicamenteuse qui peut survenir à chaque étape du processus de prise en charge médicamenteuse du patient (iatrogénie dite « évitable ») (22,23).

Toutes les personnes sont potentiellement concernées par l'iatrogénie médicamenteuse mais avec l'âge, l'exposition à ce risque augmente (24–26). Tout d'abord, le vieillissement modifie la physiologie de l'organisme (pharmacocinétique) mais aussi l'action des médicaments sur celui-ci (pharmacodynamique) (27–30). Ces changements contribuent aux erreurs de prescriptions médicamenteuses, responsables d'événements indésirables (31,32). Les événements iatrogènes médicamenteux sont plus fréquents chez les sujets âgés du fait de l'incidence croissante avec l'âge de pathologies chroniques, et donc généralement de polymédication. Dans la population de personnes âgées vulnérables que constituent les résidents d'EHPAD, la prévalence élevée des multimorbidités et des symptômes chroniques conduit à des traitements médicamenteux complexes et à une polymédication excessive (33–35). Ces sujets reçoivent plus de médicaments que les personnes âgées non institutionnalisées (36,37), avec en France 7 à 8 médicaments en moyenne par jour. Une revue systématique

récente a montré que jusqu'à 74% des résidents d'EHPAD étaient exposés à 10 médicaments ou plus (38). La polymédication, qui est couramment définie comme la prise concomitante de 4 médicaments ou plus (39), est souvent légitime. Le médicament est avant tout une chance. Cependant, c'est un facteur de risque bien connu d'événements iatrogènes médicamenteux (26,40–44) tels que les chutes (45) et l'hospitalisation (46). L'iatrogénie médicamenteuse serait responsable de 10 à 20 % des hospitalisations chez les plus de 65 ans (1,47). Elle joue également un rôle dans la fréquence des réadmissions à l'hôpital, pouvant varier entre 20 et 40 % des situations. La fréquence dépend de l'âge et de la durée d'observation des patients (24).

L'état de santé vulnérable des sujets âgés, associant maladies chroniques et affections aiguës intercurrentes est également un facteur de risque d'iatrogénie chez le sujet âgé (48). Les manifestations cliniques d'un événement iatrogène médicamenteux peuvent prendre différentes formes chez le sujet âgé. Elles sont souvent aspécifiques (par exemple les troubles digestifs, le syndrome confusionnel, les chutes et même la mortalité) (49,31,28) et déclenchées par un événement aigu intercurrent. Cela rend le diagnostic difficile et entraîne souvent un retard dans la prise en charge médicamenteuse. Parmi les événements intercurrents susceptibles de toucher les sujets âgés, les médicaments à haut risque iatrogénique peuvent entraîner des événements indésirables. Nous pouvons citer : les médicaments à marge thérapeutique étroite qui nécessitent une surveillance biologique particulière (les anticoagulants, les insulines, la digoxine, la lamotrigine, le lithium, etc...), les médicaments éliminés essentiellement par voie urinaire et qui pourraient s'accumuler, les médicaments à fort métabolisme hépatique, les médicaments à fixation protéique importante, etc... Les classes médicamenteuses les plus impliquées dans ces événements intercurrents sont les médicaments les plus prescrits : les médicaments cardiovasculaires (antiagrégants

plaquettaires, diurétiques), les analgésiques non opioïde dont les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS), les psychotropes, mais aussi les médicaments à propriétés anticholinergiques (49–51).

L'incidence des événements iatrogènes médicamenteux est ainsi très élevée. En EHPAD, une revue de la littérature réalisée en 2006, basée sur 5 études entre 1996 et 2006, retrouvait une incidence d'effets indésirables médicamenteux de 1,19 à 7,26 pour 100 résident-mois, toute gravité confondue (33). Cependant, selon une étude américaine, la moitié de ces événements serait évitable (26). Selon les études et les classes pharmaceutiques étudiées, entre 30 et 50 % de ces événements auraient pu être évités avec une prise en charge appropriée, en particulier pour les événements indésirables sévères (52). Il est à noter que les erreurs survenaient principalement au stade de la prescription (mauvaise évaluation de la prescription, choix médicamenteux avec balance bénéfice/risque défavorable...) et de la surveillance (26).

Le comportement des sujets âgés, peut également être à l'origine d'iatrogénie (démence, observance, incapacité sensorielle et fonctionnelle) (26,53).

Cette iatrogénie médicamenteuse a des conséquences socio-économiques importantes et a été déclarée comme une priorité de Santé Publique (Loi n°2004-806 du 9 août 2004) (54). L'objectif fixé était de réduire d'un tiers la fréquence de l'iatrogénie et de développer des indicateurs pour mesurer l'atteinte de cet objectif.

C. Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée, outils de détection et prévalence

1. Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée

Les essais cliniques sont la méthode de référence pour évaluer les effets des médicaments. Des incitations nationales et européennes tendent à favoriser les essais cliniques en gériatrie (55). Cependant, certaines limites inhérentes aux essais cliniques (nombre limité de patients, durée limitée de l'essai, sélection des patients avec exclusion des polypathologiques ou des polymédiqués des âges extrêmes, indications bien précises, contrôle de l'observance et du bon usage des médicaments) font que les effets du médicament administré à une personne âgée ne sont connus que partiellement au moment de sa mise sur le marché. Les essais cliniques, avant l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), n'incluent effectivement toujours pas assez de sujets âgés de plus de 75 ans. De plus, les sujets inclus ne sont pas polypathologiques et ont souvent peu de co-médications. Ces essais ne sont donc pas représentatifs de la population à qui les médicaments seront prescrits. Ceci fait régner une incertitude quant à l'efficacité et la sécurité réelles des nouveaux médicaments développés par l'industrie pharmaceutique (56), et ne permet pas aux médecins de prescrire de façon optimale. Le médecin généraliste est directement concerné car il est le principal prescripteur chez les sujets âgés institutionnalisés. Il n'est pas possible pour lui d'extrapoler les résultats des essais cliniques à sa pratique médicale courante. Ce point a pourtant fait l'objet de recommandations internationales communes à l'Europe, aux Etats-Unis et au Japon dès 1993,

non mises en place à ce jour (57). D'où l'importance des études post-AMM et de la pharmacovigilance pour cette population. Afin de pouvoir tenir compte des limites évoquées dans les essais et de refléter au mieux la réalité des effets des médicaments chez les sujets âgés, l'évaluation de leur usage et de leurs effets en situation réelle d'utilisation se révèle être une nécessité.

Ce ne sont souvent pas les médicaments eux-mêmes qui posent problème. Ce sont fréquemment leur mauvaise utilisation ou leur excès, la non prise en considération de la physiopathologie du patient ou leur accumulation chez des patients polypathologiques, qui sont responsables d'événements iatrogènes.

La prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée (PPI), terme équivalent à la prescription médicamenteuse sous-optimale, est un concept d'analyse de la prescription médicamenteuse permettant de distinguer trois situations de mésusage des médicaments (58–60) :

- la surconsommation ou « overuse » : utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication ou d'efficacité démontrée. Par exemple en France, les benzodiazépines sont trop souvent prescrites, au long cours, pour une insomnie et/ou une dépression (61–63). On remarque également fréquemment une prescription excessive de neuroleptiques chez les résidents d'EHPAD (64,65), mais aussi de digoxine chez le sujet âgé insuffisant cardiaque institutionnalisé (66,67). Par ailleurs, l'enquête sur la santé et la protection sociale « ESPS 2000 » a montré que, parmi les 30 médicaments les plus prescrits en France, 8 d'entre eux avaient un service médical rendu (SMR) insuffisant (68). Chez les 80 ans et plus, une étude de l'institut de recherche et de

documentation en économie de la santé (IRDES) en 2001 a montré que 40 % des ordonnances comprenaient au moins un médicament avec un SMR insuffisant (69). Plus de la moitié des dépenses des médicaments avec un SMR insuffisant correspondent aux veinotoniques (30 %) et aux vasodilatateurs (25 %).

- la sous-consommation ou « underuse »: absence d'instauration d'un traitement médicamenteux efficace, chez les sujets ayant une pathologie, pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont montré leur efficacité. La prévalence de la sous-prescription est généralement élevée. Pourtant, le bénéfice des médicaments est souvent supérieur chez le sujet âgé, notamment dans le domaine cardiovasculaire (70,71). Par contre, le profil des effets indésirables est souvent mal évalué. Une étude a montré en 2001, que parmi 185 essais publiés dans sept grandes revues médicales, 14 % n'avaient pas évalué les effets indésirables des médicaments et 32 % étaient inexploitable (72). De nombreuses pathologies sont sous traitées actuellement chez les sujets âgés et très âgés et ceci est souligné par de nombreux articles ou rapports anglo-saxons (73–82). Les principales pathologies relevées sont les suivantes : l'hypertension artérielle systolique au delà des 160 mmHg avec une insuffisance de prescription de bi- voire tri- thérapies, l'insuffisance coronaire avec un déficit de prescription des antiagrégants plaquettaires et des bêta-bloquants, l'insuffisance cardiaque à dysfonction systolique avec une sous-prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire non valvulaire avec une sous-prescription des antivitamine K, la dépression du sujet âgé avec une insuffisance de traitement par antidépresseurs, l'ostéoporose fracturaire avec la sous utilisation du calcium, de la vitamine D, et des biphosphonates, les douleurs

cancéreuses avec la sous utilisation de la morphine (1). Les pathologies les plus fréquemment impliquées dans l'underuse chez le sujet âgé sont l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire, la douleur et la dépression (83).

- le mésusage ou « misuse » : utilisation de médicaments dont les risques dépassent les bénéfices attendus (84). On retrouve par exemple la prescription d'anticholinergiques chez le sujet âgé parkinsonien, de digoxine chez l'insuffisant cardiaque âgé en rythme sinusal sans dysfonction systolique sévère, de biguanides chez le diabétique âgé ayant une insuffisance rénale chronique avancée, etc...(85).

2. Outils de détection de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée

De nombreux outils de détection des médicaments potentiellement inappropriés ont été développés et validés ces vingt dernières années afin d'aider les cliniciens dans cette démarche (86). Ces outils utilisent des critères explicites, implicites, ou une combinaison des deux (87).

Les critères explicites sont des critères rigides, qui s'appliquent de la même manière pour tous les sujets, indépendamment de leurs caractéristiques individuelles. Ce sont des outils assez simples d'utilisation, permettant une analyse systématique des prescriptions. Ils sont souvent développés à partir d'opinions d'experts et basés sur des consensus. L'avis d'experts est généralement nécessaire en gériatrie car les aspects de la prise en charge médicamenteuse fondée sur les preuves sont fréquemment absents (88).

Les critères implicites sont eux fondés sur un jugement clinique et sont donc beaucoup plus souples que les critères explicites. La prescription médicamenteuse de chaque sujet est analysée individuellement, avec une évaluation personnalisée du rapport bénéfice/risque de chaque médicament au regard des comorbidités et des médicaments coprescrits. Cependant, ce sont des critères qui sont soumis à une variabilité inter-observateur, ce qui limite la reproductibilité des résultats obtenus par cette méthode. Ces critères dépendent généralement des connaissances de l'utilisateur et peuvent avoir une faible fiabilité.

La combinaison des critères explicites et implicites, par complémentarité des deux méthodes, permet d'obtenir des résultats plus informatifs. Cependant, cette approche est complexe et chronophage. Elle reste la méthode la plus complète et le meilleur reflet de la qualité de la prise en charge médicamenteuse globale des patients.

a) **Critères explicites ou approche explicite**

La revue systématique des prescriptions médicamenteuses est apparue comme une solution pour limiter les prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées et les effets indésirables directement associés. Depuis une vingtaine d'années, des critères explicites à propos des médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé ont été proposés par des groupes d'experts. Ces critères sont le plus souvent sous forme de listes de médicaments à éviter de façon générale chez le sujet âgé, mises au point par consensus d'experts basé sur la méthode Delphi (méthode qualitative de détermination d'un référentiel). L'âge n'est, en soi, une contre-indication à aucun médicament. Il modifie cependant les objectifs et les modalités de la prise en charge médicamenteuse.

Au début des années 90 aux Etats-Unis, Beers est le premier à introduire la notion de médicaments potentiellement inappropriés (84). Un médicament est considéré comme potentiellement inapproprié lorsqu'il présente un mauvais rapport bénéfice/risque et/ou une efficacité discutable quand il est prescrit chez la personne âgée, alors même qu'il existe des alternatives thérapeutiques plus sûres. La première liste de médicaments potentiellement inappropriés a été mise au point par consensus d'experts, afin d'identifier l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées, fragiles, résidant en EHPAD, en l'absence de données cliniques et d'indication. Des mises à jour régulières de cette liste ont ensuite été réalisées (1997, 2002, 2012) avec notamment une généralisation à toute la population âgée de 65 ans ou plus (quels que soient le degré de fragilité ou le lieu de résidence), l'association d'un degré relatif de sévérité à chaque critère, ainsi que l'identification de certaines situations à risque. Pour chacun des médicaments ou classes médicamenteuses présents dans ces listes, les raisons de leur caractère potentiellement inapproprié ont été explicitées. Cependant, aucune alternative thérapeutique plus sûre n'a été proposée. Malgré cela, aux Etats-Unis, les critères de Beers sont utilisés comme référentiel des médicaments à éviter chez le sujet âgé.

D'autres listes Nord-Américaines de médicaments potentiellement inappropriés ont été développées. Du fait des controverses sur la liste de Beers, Zhan a réalisé, en 2001, un nouveau consensus d'experts pour introduire une considération clinique dans l'utilisation de cette liste (89). Les critères de Zhan ne sont en fait qu'une classification des critères de Beers.

La liste de McLeod (90), et l'IPET (Inappropriate Prescribing in the Elderly Tool) (91) qui en est dérivé, prennent en compte les interactions médicament-médicament et médicament-maladie. Ces deux outils sont surtout centrés sur les médicaments du système

cardiovasculaire et du système nerveux central. Ils ont été peu testés en dehors du Canada et de l'Amérique du Nord.

Les listes Nord-Américaines sont difficilement applicables dans d'autres pays, et notamment en Europe, en raison de la présence de médicaments différents sur le marché. Une adaptation des listes aux pratiques médicales de chaque pays est donc nécessaire (92). Dans cette démarche s'inscrit la liste française des médicaments potentiellement inappropriés établie en 2007 par Laroche *et al.* (93). Cette liste comprend 34 critères : 25 critères reprenant des médicaments offrant un rapport bénéfice/risque défavorable (antispasmodiques, antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1 ayant des propriétés antimuscariniques, benzodiazépines à demi-vie longue...), 1 critère avec des médicaments à efficacité discutable (vasodilatateurs cérébraux) et 8 critères regroupant des médicaments ayant à la fois un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable (anti-nauséeux, anti-vertigineux avec des propriétés antimuscariniques...). Sur les 34 critères, 5 sont à considérer en fonction des situations cliniques fréquemment rencontrées en gériatrie : la démence, la constipation chronique, le glaucome par fermeture de l'angle, l'hypertrophie de la prostate ou la rétention urinaire chronique et l'incontinence urinaire. Cette liste est centrée sur les médicaments les plus couramment utilisés chez les sujets âgés et est adaptée aux pratiques européennes. Elle est innovante car c'est la première à proposer des alternatives thérapeutiques plus sûres ou plus efficaces et à tenir compte de la redondance médicamenteuse. Toutefois, cette liste ne mentionne pas l'omission de prescription (94).

Prenant principalement en considération les limites formulées sur les critères de Beers, Gallagher *et al.* ont élaboré, en 2008, un nouvel outil de dépistage des prescriptions potentiellement inappropriées chez la personne âgée de 65 ans ou plus : STOPP (Screening

Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment), établi par une méthode Delphi (95). Il se compose de critères organisés par systèmes physiologiques considérant à la fois les médicaments potentiellement inappropriés, les interactions entre médicaments et celles des médicaments avec les comorbidités (65 critères STOPP), mais également l'omission de prescriptions considérées comme appropriées (22 critères START). Sa présentation par systèmes physiologiques le rend facile d'utilisation. Les médicaments stipulés dans les critères STOPP correspondent à ceux les plus fréquemment prescrits dans la population âgée en Europe, ce qui fait de STOPP un outil plus adéquat à l'identification de la prescription potentiellement inappropriée que la liste de Beers. Les critères START représentent une version de la prescription potentiellement inappropriée généralement négligée dans la littérature : la sous-prescription. Cependant, l'outil STOPP-START n'apporte pas de propositions de prescriptions alternatives comme c'est le cas avec la liste de Laroche.

En 2009 apparaît la liste Allemande PRISCUS de médicaments potentiellement inappropriés. C'est une liste purement explicite qui définit 83 médicaments potentiellement inappropriés, dont 12 ne font pas partie du marché français, américain et canadien. Cependant, il existe 124 médicaments sur les listes de médicaments potentiellement inappropriés de ces pays qui ne font pas partie de la liste PRISCUS allemande, car 70 d'entre eux ne sont pas sur le marché allemand et beaucoup d'autres ne sont presque jamais utilisés (96). Cet outil d'évaluation ne couvre pas les marchés médicamenteux de plusieurs pays européens et ne permet donc pas l'analyse de bases de données européennes. Dans la même dynamique, des listes de médicaments potentiellement inappropriés ont été publiées en Australie (2008), en Thaïlande (2008), en Norvège (2009), en Italie (2010), en Autriche (2012), à Taiwan (2012)

ou encore en Suisse (2014) (97–101). La méthodologie CRIME (CRIteria to assess appropriate Medication use among Elderly) a également été développée en Italie (102).

Au cours de l'année 2015, une liste Européenne des médicaments potentiellement inappropriés a vu le jour (103). Elle a été établie à partir d'une combinaison de listes pré-existantes : la liste américaine de Beers (1997, 2003), la liste allemande PRISCUS, la liste française de Laroche et la liste canadienne de McLeod. Cette liste européenne répertorie 282 substances chimiques ou classes médicamenteuses, et propose des alternatives médicamenteuses ou thérapeutiques aux prescripteurs (adaptation de doses ou changement de classes principalement). L'objectif de la mise en place de cette liste était d'analyser les habitudes de prescription de 7 pays européens et de pouvoir les comparer, mais aussi en pratique courante de pouvoir alerter les professionnels de santé sur la probabilité de prescription potentiellement inappropriée, les adaptations posologiques requises ainsi que les alternatives thérapeutiques recommandées.

Tous ces outils basés sur des critères explicites ont initialement été créés dans un but épidémiologique, mais peuvent être utilisés comme aide à la prescription. Il est toutefois important de noter que le caractère potentiellement inapproprié de ces médicaments n'en fait pas une contre-indication absolue. Ces médicaments sont à éviter de manière générale car ils exposent les personnes âgées à des risques importants et supérieurs à leurs bénéfices, mais le jugement clinique doit rester prépondérant. Certains de ces médicaments peuvent être tout à fait indiqués dans certaines situations, la balance bénéfice/risque est à évaluer à chaque fois. Dans certaines indications, un médicament considéré comme potentiellement inapproprié peut se révéler approprié ; et inversement, des médicaments ne se trouvant pas dans la liste peuvent être potentiellement inappropriés en cas de situation clinique mal évaluée. Ceci traduit une

mauvaise spécificité de ces listes. Celles-ci restent des outils de recherche et ne sont pas déployés à large échelle en pratique clinique quotidienne (104). De plus, elles sont soumises à la nécessité d'actualisation de leur contenu et ne tiennent pas compte de toutes les comorbidités du patient dans l'évaluation de la qualité de la prescription médicamenteuse (105,106).

b) Critères implicites ou approche implicite

Les critères implicites font référence à l'évaluation non systématisée de l'utilisation des médicaments prescrits pour un patient donné, et sont fondés sur un jugement clinique. Cette méthode implique une analyse complète individuelle de chaque médicament présent sur l'ordonnance du patient.

Le MAI (Medication Appropriateness Index) est un index Nord-Américain développé en 1992 (107). Il permet de mesurer la pertinence de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé de 65 ans ou plus, en utilisant 10 critères pour chaque médicament prescrit. Ces 10 items concernent l'indication, l'efficacité, le dosage, la durée, le coût, le caractère pratique et les directives de traitement, les interactions médicament-médicament et médicament-maladie, et la redondance médicamenteuse. Chaque item est coté par l'évaluateur selon une échelle en trois points : (1) utilisation appropriée, (2) utilisation potentiellement appropriée, (3) utilisation inappropriée. Ces 10 items sont subdivisés en trois groupes pour lesquels les valeurs attribuées par item sont différentes. Un score peut alors être calculé pour chaque médicament prescrit. Il reflète le caractère inapproprié du médicament et peut aller de 0 (complètement approprié) à 18 (complètement inapproprié) (108). Cet outil a permis de détecter des taux élevés de prescriptions potentiellement inappropriées (109,110). Cependant,

il est consommateur de temps et ne prend pas en compte la sous-prescription médicamenteuse.

Retrouvée dans la littérature internationale sous le nom de DUR (Drug Utilization Review), la revue pluridisciplinaire des prescriptions médicamenteuses fait partie des méthodes implicites de détection des prescriptions potentiellement inappropriées basées sur le jugement clinique. Celle-ci est souvent initiée et coordonnée par les pharmaciens cliniciens, en collaboration avec les médecins prescripteurs. Elle consiste généralement en une analyse pharmaceutique exhaustive des prescriptions médicamenteuses qui prend en compte tous les éléments cliniques et biologiques du patient. En EHPAD, cette méthode paraît plus pragmatique que l'analyse systématique des prescriptions médicamenteuses des résidents.

3. Prévalence de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée

Dans le contexte des sujets âgés vivant en milieu communautaire, deux revues systématiques ont rapporté un taux global d'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés d'environ 20% (111,112). En revanche, malgré les inquiétudes sérieuses concernant les conséquences néfastes associées à la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée en EHPAD (113), aucune revue systématique n'avait été effectuée chez les personnes âgées institutionnalisées. Pourtant, un aperçu complet et comparatif de ce sujet était nécessaire pour informer les cliniciens, les directeurs d'EHPAD et les décideurs politiques des établissements de soins de longue durée (114). En 2016, Morin *et al.* ont publié une revue systématique qui visait à étudier la prévalence des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées chez les résidents d'EHPAD et à explorer les variations

observées selon les régions, les périodes et les critères utilisés pour la définir (114). Cette revue systématique regroupant 43 études distinctes montre que près de la moitié (43,2% ; IC 95% : 37,3%-49,1%) des résidents d'EHPAD sont exposés à des médicaments potentiellement inappropriés et suggère une augmentation de la prévalence au fil du temps (+30,3% pour les études conduites entre 1990 et 1999, à +49,8% pour les études conduites après 2005 ($p < 0,001$)) (114). Des interventions efficaces pour optimiser la prescription médicamenteuse en EHPAD sont donc nécessaires.

D. Amélioration de la qualité des soins en EHPAD

La prescription potentiellement inappropriée (PPI) reste un problème d'actualité chez les patients âgés même si les moyens pour tenter de la faire diminuer se multiplient. Il y a une prise de conscience croissante, internationale, de la nécessité d'améliorer la qualité des soins chez les résidents d'EHPAD.

Depuis quelques années en France, des initiatives nationales et régionales ayant pour objectif premier l'amélioration de la qualité des soins prodigués en EHPAD ont été développées. En lien avec les professionnels de santé et les autres institutions, la HAS a développé, dans le cadre du plan Alzheimer 2008-2012 (115), le programme AMI Alzheimer : Alerte et Maitrise de la Iatrogénie des neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer. L'objectif de ce programme était de diviser par trois la prescription des neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer (116). Les indicateurs de pratique clinique Alerte Maitrise Iatrogénie permettent de repérer les situations à risque (Alerte) et de mettre en œuvre des actions d'amélioration (Maitrise). Ce couple Alerte/Maitrise fournit une information de haute pertinence médicale, synthétique et référencée sur les enjeux (Alerte) et sur la qualité de prise en charge au bénéfice du patient (Maitrise). Plusieurs indicateurs AMI ont été développés par la HAS avec notamment : la coprescription de trois psychotropes ou plus chez le sujet âgé (117), la prescription de benzodiazépines à demi-vie longue (118), la coprescription de deux diurétiques ou plus (119) et la coprescription de quatre antihypertenseurs ou plus (120). Par ailleurs, en collaboration avec la HAS, l'agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux (ANESM) a émis des recommandations visant à améliorer la qualité de vie des résidents en EHPAD (121). Les Agences Régionales

de Santé (ARS) favorisent la mise en œuvre au niveau régional de ces programmes et recommandations nationales. Toutefois, les études menées en EHPAD ces dernières années mettent en évidence la persistance d'une prévalence élevée de prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées des résidents, allant de 14 % à 50 % et supérieure à celle des sujets non institutionnalisés (53,122–126).

Dans le but d'améliorer la qualité de la prise en charge médicamenteuse des résidents d'EHPAD, on constate que les études portent très souvent sur l'amélioration des connaissances des déterminants de l'iatrogénie médicamenteuse et de l'utilisation des médicaments. Ainsi, des listes de médicaments potentiellement inappropriés chez ces sujets fragilisés ont été proposées (84,89–91,93) et la définition de PPI y fait le plus souvent référence. Toutefois, ces listes semblent insuffisantes pour améliorer la qualité de la prescription chez les personnes âgées (55). Peu d'études de niveau de preuve suffisant définissant la PPI à l'aide de ces listes ont à ce jour permis de mettre en évidence une association significative avec la morbi-mortalité (127,128). Il semble donc que la notion de « juste prescription », dans le but de limiter l'iatrogénie évitable, soit plus pertinente que la stigmatisation de thérapeutiques médicamenteuses « inappropriées » inhérentes à des listes. Il semble plus pertinent de définir la PPI selon des critères qui certes incluent la présence de médicaments à éviter issus de listes, mais aussi des critères faisant appel à un jugement clinique. Il paraît donc important de développer un indicateur composite de PPI, qui reflète au mieux la prise en charge médicamenteuse globale des résidents d'EHPAD, en tenant compte notamment de toutes les données cliniques disponibles du patient.

Beaucoup d'études se sont intéressées aux caractéristiques des résidents, qui pourraient augmenter le risque de PPI. En revanche, peu d'études ont étudié l'impact des

caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD sur la prescription médicamenteuse des résidents, indépendamment des caractéristiques individuelles. Or, celles-ci sont plus facilement modifiables. De plus, la plupart des études n'étaient pas ciblées sur la PPI faisant appel à une approche globale de la prise en charge médicamenteuse, mais le plus souvent sur des classes médicamenteuses précises.

Diverses approches éducatives, des revues médicamenteuses réalisées par des pharmaciens, des approches pluridisciplinaires, ou l'utilisation de systèmes informatisés d'aide à la décision (SIAD) ont été étudiées (129–134). Cependant, il existe encore un niveau de preuves insuffisant concernant l'efficacité de ces interventions à réduire les problèmes liés à la prise en charge médicamenteuse et à améliorer la pertinence des médicaments prescrits (133). Il est nécessaire d'identifier des interventions efficaces pour optimiser la prescription médicamenteuse et l'impact clinique chez les résidents.

Parmi les axes d'amélioration, il est notamment rapporté dans la littérature l'intérêt de la mise en place de réunions pluridisciplinaires incluant l'intervention de pharmaciens auprès des médecins, pour une révision régulière et formalisée des prescriptions médicamenteuses (135). L'analyse pharmaceutique des prescriptions est perçue comme un moyen efficace d'amélioration de la qualité des soins (136). Les pharmaciens peuvent participer à différentes approches pour optimiser la prescription et l'utilisation rationnelles des médicaments chez les personnes âgées. Actuellement, les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du sujet âgé institutionnalisé en EHPAD s'organisent pour essayer d'optimiser la prescription médicale. Cela passe notamment par la mise en place de revues pluriprofessionnelles des prescriptions médicamenteuses lors de commissions pluriannuelles réunissant le médecin coordonnateur de la structure, les médecins traitants des résidents, mais aussi le pharmacien

réfèrent et le personnel infirmier (137,138). D'après la littérature, il est clair que lorsque les pharmaciens jouent un rôle proactif dans la mise en place de revues des ordonnances et dans l'éducation des professionnels de santé, la prescription est améliorée (132,139–143). Toutefois, des études complémentaires doivent être réalisées pour évaluer l'impact de ces interventions pharmaceutiques sur la santé et la qualité de vie des patients.

Dans une récente méta-analyse publiée par Johansson *et al.* sur l'impact des stratégies visant à réduire la polymédication sur des conséquences cliniquement importantes (hospitalisation et décès) (144), il a été démontré que diverses interventions d'éducation médicale ont entraîné une réduction du nombre de médicaments prescrits et du nombre de patients recevant des ordonnances inappropriées, évitant la survenue éventuelle d'effets indésirables médicamenteux et générant des économies importantes en terme de coûts médicamenteux (145,146). De plus, Gaviria-Mendoza *et al.* (147) ont démontré que diverses interventions en matière d'éducation médicale ont amélioré la rationalisation de l'utilisation de médicaments. Il est très important de renforcer ce type de recherche afin d'identifier des stratégies thérapeutiques adéquates, rationnelles et rentables. Des travaux de recherche supplémentaires sont également nécessaires pour développer des stratégies innovantes de prévention de l'iatrogénie médicamenteuse, de réduction de la polymédication et d'amélioration de l'utilisation des médicaments dans les EHPAD.

II. CONTEXTE DES TRAVAUX ET HYPOTHESES DE RECHERCHE

Les indicateurs utilisés pour définir la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée (PPI) des résidents d'EHPAD ne reflètent généralement pas la prise en charge médicamenteuse globale des résidents. Ces outils définissent souvent la qualité de l'utilisation des médicaments de manière trop étroite et ne tiennent pas compte des besoins spécifiques de chaque patient. Nous avons fait l'hypothèse qu'utiliser un outil de détection de la PPI des résidents d'EHPAD qui combine des critères explicites (médicaments à éviter) et implicites (revue de l'utilisation des médicaments (DUR)) constitue probablement une meilleure approche pour examiner la PPI chez les résidents d'EHPAD que celles habituellement décrites dans la littérature. Nous avons dans un premier temps construit un outil composite innovant de détection de PPI et avons profité des données issues de l'étude IQUARE pour explorer les différentes hypothèses de nos travaux.

Beaucoup d'études se sont intéressées aux caractéristiques des résidents qui pourraient augmenter le risque de PPI. En revanche, peu ont étudié l'impact des caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD sur la prescription médicamenteuse des résidents, indépendamment des caractéristiques individuelles. Nous avons supposé que des facteurs liés aux résidents mais aussi à la structure et à l'organisation de l'EHPAD sont associés à la PPI des résidents.

A l'aide de notre outil de détection de PPI, nous avons observé que la prévalence de celle-ci était élevée chez les résidents d'EHPAD et qu'elle était liée à certaines caractéristiques des EHPAD. Nous avons, dans un second temps, voulu valider la pertinence de cet outil en évaluant l'impact clinique de cette PPI sur ces résidents. Ainsi, nous avons exploré spécifiquement l'association entre la PPI et le décès ou l'hospitalisation.

L'intervention mise en œuvre dans l'étude IQUARE a été réalisée dans les 6 mois qui suivaient l'inclusion et n'était pas spécifiquement ciblée sur la prescription médicamenteuse des résidents. Cependant, nous avons voulu vérifier si cette intervention gériatrique générale avait tout de même permis de réduire la PPI des résidents à 18 mois de suivi.

III. OBJECTIFS DE RECHERCHE

Ce travail de thèse s'inscrit dans la construction et l'évaluation d'un indicateur composite de prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée (PPI) reflétant au mieux la prise en charge médicamenteuse globale des résidents d'EHPAD.

Nous avons organisé ce travail de thèse en trois parties en essayant de répondre aux objectifs suivants :

- 1) Identifier la prévalence des PPI chez les résidents d'EHPAD à l'aide de notre outil composite innovant de détection des PPI, et d'identifier les caractéristiques organisationnelles et structurelles des EHPAD associées à cette PPI.
- 2) Valider la pertinence cet outil de détection des PPI en vérifiant l'impact clinique à long terme de la PPI chez les résidents d'EHPAD.
- 3) Examiner l'efficacité de l'intervention gériatrique générale mise en œuvre dans l'étude IQUARE, visant à améliorer les indicateurs de qualité de l'EHPAD en favorisant des relations plus étroites entre le personnel médical de l'EHPAD et les gériatres de l'hôpital, sur la réduction de la PPI chez les résidents.

Pour répondre aux objectifs, nous présenterons les différents articles ayant permis de valoriser les travaux et reprendrons la discussion de chacun de manière globale dans la discussion générale en fin de manuscrit.

IV. MATERIELS ET METHODES

A. Données sources

1. Etude IQUARE

a) Contexte de mise en place de l'étude

Le projet s'est construit dans le contexte national et régional suivant :

- Contexte national :

- Une obligation réglementaire de conduire une évaluation interne puis externe
- Les expérimentations à l'œuvre : introduction du médicament dans le forfait soins, astreinte d'Infirmière Diplômée d'Etat (IDE) de nuit en EHPAD
- Le développement progressif de la filière gériatrique
- Le renfort du temps de médecin coordonnateur en EHPAD
- Les décrets récents : 2010 pour le contrat de coordination des professionnels libéraux en EHPAD et 2011 pour la mise en place d'une Commission de Coordination Gériatrique
- L'identification de référentiels qualité testés et mis en place par l'ANESM et l'HAS
- La loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoire) et le développement d'animation de bassin

- La mise en place récente des ARS avec une profonde réorganisation des services
- Contexte régional Midi-Pyrénéen :
 - La mise en place d'un rapport d'activité médicale harmonisé sur la région
 - L'existence du Gérontopôle

L'ARS et le Gérontopôle de Midi-Pyrénées se sont associés fin 2010 dans le cadre d'un projet de recherche-action régional et partenarial en faveur du développement de la qualité de la prise en charge médicale en EHPAD. De cette initiative est né le projet IQUARE « Impact de la Démarche Qualité sur l'évolution des pratiques et le déclin fonctionnel des résidents en EHPAD ».

b) Caractéristiques de l'intervention expérimentée

L'intervention proposée dans l'étude IQUARE reposait sur l'hypothèse qu'une démarche d'auto-évaluation de la qualité en EHPAD accompagnée d'une restitution critique à l'EHPAD, d'une restitution globale départementale et régionale, et d'un soutien renforcé, tant sur le plan individuel que collectif, contribue à l'amélioration des pratiques de soins et de l'organisation de la structure ciblée.

L'objectif de la démarche IQUARE était d'expérimenter, avec des EHPAD et des gériatres hospitaliers volontaires, si la mise en place d'une intervention participative, formative et soutenue apparaissait efficace pour améliorer *in fine* les pratiques de soins, l'organisation interne des EHPAD et celle de la filière gériatrique. Cette intervention devait pouvoir s'inscrire durablement dans une démarche concertée d'optimisation de la qualité de la prise en charge médicale des résidents en EHPAD.

L'étude IQUARE a été réalisée dans des EHPAD de la région Midi-Pyrénées, dans le Sud-Ouest de la France (numéro d'enregistrement de l'essai : NCT01703689). Il s'agissait d'une intervention réalisée dans les 6 mois suivant l'inculSION, avec un suivi à 18 mois. Les EHPAD ont été répartis selon deux groupes : 1) audit et restitution sur les indicateurs de qualité associés à des réunions de travail coopératives entre les gériatres de l'hôpital et le personnel de l'EHPAD (**groupe intervention**), ou 2) audit et restitution uniquement (**groupe témoin**). Tous les EHPAD ont reçu des statistiques descriptives de leur propre structure, de l'état de santé des résidents et d'indicateurs qualité des soins, sous forme de prévalence, et comparés à la valeur moyenne observée dans les autres EHPAD du même bassin de santé (par exemple la prévalence d'une évaluation cognitive effectuée chez les résidents déclarés déments ; la prévalence des résidents évalués pour la douleur ; la prévalence des résidents ayant plus de deux psychotropes, ayant une benzodiazépine à longue demi-vie...). Chez les EHPAD ayant bénéficié de l'intervention, ces statistiques ont été discutées de manière critique pendant deux demi-journées lors d'une réunion d'un groupe de travail comprenant le staff de l'EHPAD et un gériatre hospitalier. En fonction des faiblesses et points forts spécifiques identifiés dans l'EHPAD, les stratégies visant à améliorer les indicateurs de qualité ont été décidées individuellement pour chaque EHPAD.

Les indicateurs qualité mesurés dans l'étude étaient en partie ceux proposés par l'ANESM et la HAS, autour de thématiques gériatriques majeures (démence, troubles du comportement, contention, ostéoporose, chutes, nutrition, escarres, douleur), permettant d'évaluer les pratiques relatives à la prescription médicamenteuse et à la filière de soin.

c) Sélection des EHPAD

Tous les EHPAD de la région ont été invités à participer à l'étude. Un mail a été envoyé à chaque établissement en 2011, expliquant le rationnel de l'étude, les objectifs et les méthodes.

Au niveau EHPAD, le critère d'inclusion était d'être volontaire pour participer à l'étude ; tandis que le critère de non-inclusion était la participation concomitante à une autre étude interventionnelle.

Parmi les 423 établissements contactés, 243 ont accepté de participer ; **175 établissements de Midi-Pyrénées, répartis sur 33 bassins de santé ont finalement été inclus.**

d) Sélection des résidents

Le choix des résidents à inclure dans l'étude s'est fait par tirage au sort au sein de chaque EHPAD. Pour les établissements multi-sites, le tirage au sort a été réalisé sur chaque site. L'échantillon de résidents a été constitué par les médecins coordonnateurs de chaque structure volontaire parmi les résidents présents au démarrage de l'étude (T0). Tous les résidents, indépendamment de leur état de santé, âge ou degré de dépendance étaient éligibles, à condition d'avoir été accueillis au sein de l'EHPAD depuis au moins 30 jours au moment de l'échantillonnage. Ce dernier a été réalisé par tirage au sort à partir de la liste des résidents présents et éligibles. La taille de l'échantillon de chaque EHPAD dépendait de l'effectif total des personnes accueillies en hébergement permanent dans l'établissement. Le tirage au sort a été réalisé à partir de la liste, en fonction d'un « pas » de tirage jusqu'à obtention du nombre de résidents attendus (**Tableau 1**).

Tableau 1. Nombre de résidents à inclure et modalités du tirage au sort des résidents en fonction de l'effectif total des résidents en hébergement permanent.

| Effectif total des résidents en hébergement permanent | ≤ 30 | 30 < x ≤ 60 | 60 < x ≤ 90 | 90 < x ≤ 150 | > 150 |
|---|---------|-------------|---|--------------|---------|
| Nb de résidents à inclure | Tous | 30 | La moitié de l'effectif soit entre 30 et 45 | 45 | 60 |
| Modalités du tirage au sort | | | | | |
| Le pas du tirage | 1 sur 1 | 1 sur 2 | 1 sur 2 | 1 sur 3 | 1 sur 3 |

6275 résidents ont finalement été inclus : 3017 résidents (85 EHPAD) pour le groupe intervention et 3258 résidents (90 EHPAD) pour le groupe témoin.

e) **Recueil et circuit des données de l'étude IQUARE**

Les données d'IQUARE ont été recueillies à l'inclusion (T0 : de mai à juillet 2011) et au suivi (T18 mois : décembre 2012). A l'inclusion, deux questionnaires ont été utilisés : un questionnaire relatif à la structure interne de l'établissement (**annexe 1**) et l'autre concernant l'état de santé des résidents (**annexe 2**). Le premier a été renseigné par le médecin coordonnateur ou le directeur d'établissement, et le second par le médecin ou l'infirmier coordonnateur. Les deux questionnaires ont été directement complétés en ligne sur un site web spécialement conçu pour cette étude. Chaque établissement avait un identifiant propre, lui permettant d'accéder uniquement aux questionnaires le concernant. Les questionnaires ont été de nouveau renseignés au suivi (T18 mois).

En plus des informations fournies par les questionnaires, l'équipe médicale de l'EHPAD a transmis à l'équipe de recherche la prescription médicamenteuse en cours la semaine précédant l'inclusion dans l'étude pour 6272 résidents. Pour chaque prescription, le nom du médicament, la forme galénique et le dosage étaient disponibles. En revanche, la

posologie et la durée de traitement n'ont pas été renseignées dans la base. Le codage des médicaments prescrits a été fait à l'aide de la classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) de l'OMS.

Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés – CNIL (07-438). L'étude a été menée de mai 2011 à décembre 2012 (148).

f) Variables relatives au résident

i. Age

L'âge des résidents a été étudié sous la forme d'une variable quantitative discrète.

ii. Comorbidités

L'indice de Charlson est l'un des scores de comorbidités utilisé dans de nombreuses études cliniques en gériatrie. Sa validation est basée sur sa prédiction du risque de mortalité (149). Une adaptation à la personne âgée a été secondairement établie, en intégrant une variable selon l'âge (150). Cependant, l'âge étant l'une des variables d'ajustement de nos modèles, nous avons choisi d'utiliser l'indice de Charlson ne prenant pas en compte l'âge dans sa construction.

Le score de Charlson varie de 0 à 30 selon l'importance des morbidités compétitives décrites selon 4 niveaux (149). Les pathologies en cours et/ou antécédents considérés dans la construction de ce score ainsi que leur pondération sont les suivantes :

- 1 point : insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC) sans déficit ou avec déficit léger ou accident ischémique transitoire, maladie vasculaire périphérique, connectivite, démence, maladie pulmonaire chronique, ulcère oeso-gastroduodénal, diabète sans complication, maladie hépatique légère
- 2 points : insuffisance rénale modérée ou sévère, tumeur solide non métastasée, leucémie, lymphome, AVC avec hémiplegie séquellaire, diabète avec atteinte d'un organe cible
- 3 points : maladie hépatique modérée ou sévère
- 6 points : tumeur métastasée, SIDA déclaré

Nous avons choisi d'étudier le score de Charlson tel qu'il est le plus souvent utilisé dans la littérature. Nous l'avons catégorisé en trois classes : score égal à 0, score égal à 1 et score supérieur ou égal à 2 (151).

iii. Démence

La présence d'une démence diagnostiquée chez un sujet a été recueillie à l'inclusion sur le questionnaire relatif au résident de l'EHPAD. La question était « A-t-il une démence diagnostiquée ? ». Trois modalités de réponse étaient proposées : « oui », « non » et « ne sais pas ». L'effectif correspondant à la modalité « ne sais pas » étant trop faible, nous avons choisi de regrouper les modalités « non » et « ne sais pas ». Dans notre analyse, nous avons étudié cette variable sous la forme d'une variable catégorielle binaire codée 1 pour « oui » et 0 sinon.

iv. Hospitalisation dans les 12 derniers mois

Le nombre d'hospitalisations dans les 12 derniers mois a été recueilli à l'aide du questionnaire relatif à l'état de santé des résidents. Nous avons choisi de catégoriser cette variable en trois classes pertinentes cliniquement pour respecter l'hypothèse de log-linéarité et faciliter l'interprétation des résultats : aucune hospitalisation, une hospitalisation et deux hospitalisations ou plus.

v. Chute dans les 12 derniers mois

La présence d'au moins une chute dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude a été recueillie sous la forme d'une variable catégorielle à trois modalités : « oui », « non » et « ne sais pas ». Les modalités « non » et « ne sais pas » ont été regroupées. Nous avons étudié cette variable sous la forme d'une variable catégorielle binaire codée 1 pour « oui » et 0 sinon.

vi. Dépendance

La dépendance se définit par l'impossibilité partielle ou totale pour une personne d'effectuer sans aide les activités de la vie quotidienne (152). Dans la littérature, la dépendance a été notamment évaluée par l'échelle ADL (Activities of Daily Living) de Katz. Cette échelle évalue les capacités de base de la personne pour les activités élémentaires de la vie quotidienne et comprend six items évaluant l'hygiène corporelle, l'habillage, le déplacement pour aller aux toilettes, la locomotion, la continence et la prise des repas. Chaque item est codé de 0 à 1 : 0 si le patient est totalement dépendant, 0,5 s'il est partiellement dépendant et 1 s'il est totalement autonome pour l'activité. Le score ADL varie donc de 0 à 6 avec un incrément de 0,5 (153). En France, l'autonomie de chaque résident entrant dans un EHPAD

est évaluée par la grille AGGIR (Autonomie Gérontologique Groupe Iso-Ressources), composée de 10 variables dites discriminantes. Cette grille a pour but de mesurer le degré de dépendance de la personne âgée à travers les observations par une équipe médico-sociale des activités de base qu'effectue la personne (154). Dans l'étude IQUARE, à l'inclusion, 9 des 10 items ont été recueillis. Ces items incluent les six items de l'échelle ADL : toilette, habillage, transfert, déplacement intérieur, continence et alimentation. Pour chaque item de la grille AGGIR, trois modalités de réponse sont possibles : A, B ou C. Elles correspondent respectivement au codage 1, 0,5 et 0 de l'échelle ADL. A l'issue de l'examen à l'aide de la grille AGGIR, un groupe GIR (Groupe Iso-Ressources) est attribué au patient. Il en existe six, correspondant à des profils d'incapacité différents. Afin de pouvoir comparer nos résultats aux données de la littérature, nous avons attribué un score à chaque item de l'échelle ADL à partir des modalités attribuées pour l'item correspondant du GIR : 1 point si modalité « A », 0,5 point si modalité « B » et 0 point si modalité « C ». Dans notre analyse, le score ADL a été étudié sous la forme d'une variable catégorielle à trois modalités : score allant de 0 à 2, de 2,5 à 4 et enfin de 4,5 à 6 (151,155).

vii. Traitements médicamenteux

(i) Nombre de médicaments prescrits

Nous avons étudié cette variable sous la forme d'une variable quantitative discrète car sa catégorisation n'apportait pas d'information supplémentaire dans l'analyse.

(ii) Réévaluation de la prescription médicamenteuse depuis l'entrée en EHPAD

La réévaluation de la prescription médicamenteuse depuis l'entrée en EHPAD a été recueillie à l'aide du questionnaire relatif au résident de l'EHPAD. La question était « la prescription a-t-elle fait l'objet d'un réexamen concerté depuis l'entrée ? (médecin coordonnateur et médecin généraliste, médecin généraliste et médecin spécialiste, autres) ». Trois modalités de réponse étaient proposées : « oui », « non » et « ne sais pas ». Nous avons choisi de regrouper les modalités « non » et « ne sais pas » car les effectifs de chacune étaient trop faibles. Nous avons donc étudié la réévaluation de la prescription médicamenteuse depuis l'entrée en EHPAD sous la forme d'une variable catégorielle binaire codée 1 si « oui » et 0 sinon.

g) Variables relatives à la structure et à l'organisation de l'EHPAD

i. Structure de l'établissement

La nature de l'établissement (public, privé, privé à but non lucratif) a été recueillie à l'aide du questionnaire relatif à la structure et à l'organisation de l'EHPAD. Nous avons choisi de regrouper les établissements privés et privés à but non lucratif. La structure de l'établissement a donc été étudiée sous la forme d'une variable catégorielle binaire codée 0 si public et 1 si privé.

ii. Zone géographique

La zone géographique de l'EHPAD a été étudiée en fonction du nombre d'habitants de la commune d'appartenance de l'EHPAD en se basant sur les données publiées par l'Institut

National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) (156). Nous avons donc catégorisé cette variable en trois classes (rurale : ≤ 2000 habitants, semi-rurale : entre 2000 et 9999 habitants et urbaine : ≥ 10000 habitants).

iii. Filière gériatrique

La filière gériatrique de l'EHPAD a été définie comme complète lorsque le bassin de santé auquel appartenait l'EHPAD comprenait un service de court séjour gériatrique, un hôpital de jour, une consultation mémoire ainsi qu'une équipe mobile gériatrique (157). Si un de ces critères était absent dans le bassin de santé, la filière gériatrique de l'EHPAD était alors considérée comme incomplète.

iv. Existence d'une formation spécifique du médecin coordonnateur

L'existence d'une formation spécifique du médecin coordonnateur a été renseignée dans le questionnaire relatif à la structure et à l'organisation de l'EHPAD, sous la forme d'une variable qualitative à trois modalités : capacité de gériatrie, diplôme universitaire de médecin coordonnateur, aucune formation spécifique.

v. Nombre de médecins généralistes

Le nombre de médecins généralistes intervenant au sein de l'EHPAD a été étudié sous la forme d'un ratio du nombre de médecins généralistes sur le nombre total de lits installés dans l'établissement. Après étude de la distribution de cette variable et vérification de la log-linéarité, nous avons choisi de modéliser le nombre de médecins généralistes pour 100 lits sous la forme d'une variable quantitative continue.

vi. Présence d'une unité protégée

Le nombre de lits dédiés à une unité protégée au sein de l'EHPAD a été renseigné à l'aide du questionnaire relatif à la structure et à l'organisation de l'établissement. En fonction de l'analyse de la distribution de cette variable dans notre échantillon, la présence d'une unité protégée a été étudiée sous la forme d'une variable qualitative binaire : « oui » si le nombre de lits dédiés à une unité protégée était supérieur ou égal à 1 et « non » si aucun lit n'y était dédié.

vii. Présence d'une pharmacie à usage intérieur

La présence d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) a été étudiée telle que renseignée dans le questionnaire EHPAD, sous la forme d'une variable qualitative binaire (oui/non).

viii. Présence d'un dossier de soins informatisé

La présence d'un dossier de soins informatisé a été étudié tel que renseigné dans le questionnaire EHPAD, sous la forme d'une variable qualitative binaire (oui/non).

ix. Existence d'une liste connue et/ou utilisée de médicaments à l'attention des médecins généralistes

La mise à disposition d'une liste de médicaments à l'attention des médecins généralistes a été renseignée dans le questionnaire relatif à la structure et à l'organisation de l'EHPAD, sous la forme d'une variable qualitative binaire (oui/non). La connaissance et l'utilisation de celle-ci ont également été renseignées, chacune sous forme d'une variable qualitative à trois modalités (oui, non, ne sais pas). Nous avons choisi de regrouper les modalités « non » et « ne sais pas » pour ces variables car elles représentaient une information similaire, à savoir la

méconnaissance de la liste. L'existence d'une liste connue et/ou utilisée de médicaments à l'attention des médecins généralistes a donc été étudiée sous la forme d'une variable qualitative binaire (oui / non ou ne sais pas).

x. Accès à un avis et/ou à une hospitalisation gériatrique ou psychiatrique

L'accès à un avis et/ou à une hospitalisation gériatrique ou psychiatrique si besoin a été renseigné dans le questionnaire relatif à la structure et à l'organisation de l'EHPAD sous la forme de deux variables catégorielles à quatre modalités : très facilement, facilement, difficilement et jamais. Nous avons fait le choix pour chacune des variables de regrouper les catégories « très facilement » et « facilement » d'une part, et « difficilement » et « jamais » d'autre part. Nous avons donc étudié les variables « accès à un avis et/ou à une hospitalisation gériatrique » et « accès à un avis et/ou à une hospitalisation psychiatrique » sous la forme de variables catégorielles binaires codées 1 pour « très facilement ou facilement » et 0 pour « difficilement ou jamais ».

2. Echantillon d'étude

La mesure de la PPI a nécessité une analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses des résidents. Etant donné le temps imparti et pour des raisons de faisabilité, nous n'avons pas pu prendre en compte l'ensemble des 6275 résidents inclus dans l'étude IQUARE. Tout d'abord, nous avons réalisé un tirage au sort de 1000 ordonnances, stratifié sur le département géographique des EHPAD, au prorata du nombre de résidents par département. Ensuite, les patients en fin de vie ont été exclus car les critères et objectifs de leur prise en charge médicamenteuse sont très spécifiques et différent de ceux du sujet âgé. En accord avec les données de la littérature concernant la fréquence des prescriptions potentiellement inappropriées chez les résidents d'EHPAD (53,122–126), et en considérant un risque d'erreur de 5 %, le nombre de sujets nécessaire pour avoir une puissance suffisante pour répondre au premier objectif du travail de thèse était de 186. Nous en avons finalement inclus 974 (1000 résidents moins 26 résidents en fin de vie). Cet échantillon d'étude a été utilisé pour l'exploitation des données à l'inclusion et à 18 mois de suivi.

La **Figure 1** présente le diagramme de flux des résidents et EHPAD de l'échantillon d'étude.

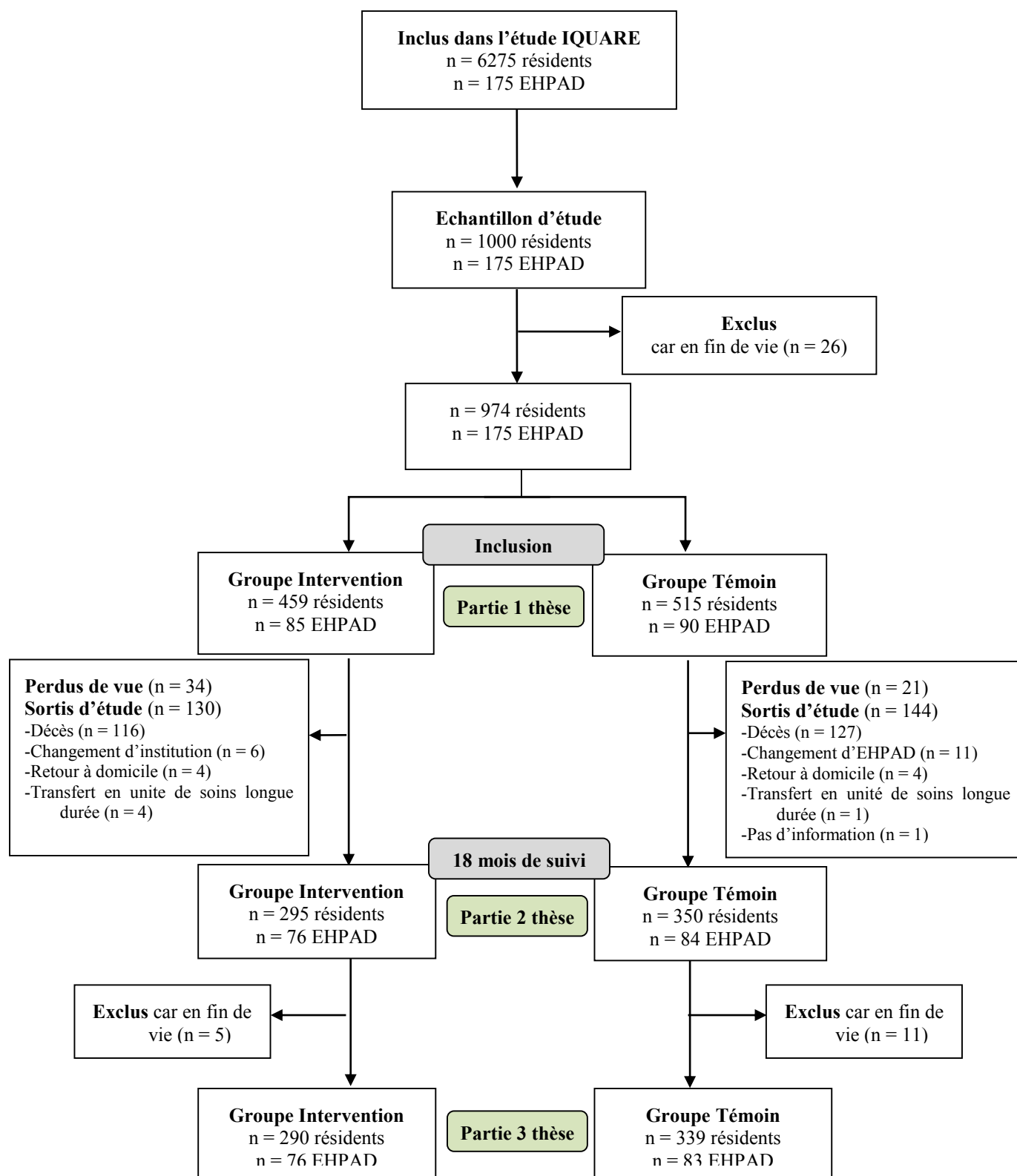


Figure 1. Diagramme de flux des résidents et EHPAD de l'échantillon d'étude.

Parmi les 974 résidents initialement inclus, 645 étaient encore présents au suivi, mais 16 étaient exclus car en fin de vie (**Figure 1**). Cinquante-cinq résidents ont été perdus de vue au cours du suivi (correspondant aux 12 EHPAD n'ayant pas participé au suivi, en raison de problèmes administratifs (changement de médecin coordinateur)) et 274 sont sortis d'étude (243 sont décédés, 17 ont changé d'institution, 8 sont retournés à domicile, 5 ont été transférés dans une unité de soins longue durée et pour 1 patient les données n'étaient pas disponibles). Les taux de sortis d'étude étaient similaires dans le groupe intervention et le groupe témoin ($n = 130$ (28,3%) contre $n = 144$ (28,0%)). 645 résidents étaient présents à 18 mois de suivi : 295 (76 EHPAD) dans le groupe intervention et 350 (84 EHPAD) dans le groupe témoin.

B. Construction de l'outil de détection de la PPI

La première étape de notre travail de thèse a été de construire un outil original de détection de la PPI qui soit utilisable en pratique et qui reflète au mieux la prise en charge médicamenteuse des résidents d'EHPAD. Nous avons décidé d'utiliser les données de l'étude IQUARE pour répondre ensuite aux différents objectifs de nos travaux de thèse.

1. Analyse de la prescription médicamenteuse des résidents

La mesure de la PPI a nécessité une analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses des résidents. Pour faciliter cette analyse et se rapprocher des conditions réelles, nous avons au préalable créé un formulaire Access© pour reconstituer le contexte d'une analyse d'ordonnance telle qu'elle se déroule en pratique de pharmacie clinique quotidienne. Ce formulaire regroupait l'intégralité de la prescription médicamenteuse ainsi que toutes les données utiles disponibles dans la base : données démographiques du patient (âge, sexe), poids, taille, clairance de la créatinine, antécédents ou pathologies en cours faisant partie des items de l'indice de Charlson, ainsi que d'autres données cliniques (démence diagnostiquée, agressivité physique, déambulation, maladie psychiatrique diagnostiquée, dépression diagnostiquée et antécédent de fracture). Ce formulaire est présenté en **Figure 2**.

Figure 2. Formulaire Access© d'aide à l'analyse pharmaceutique des prescriptions.

| | | |
|--|---|--|
| ID <input type="text" value="1"/> | Age <input type="text" value="85"/> | Démence diagnostiquée <input type="text" value="oui"/> |
| Code resident <input type="text" value="9018"/> | Sexe <input type="text" value="Homme"/> | Agressivité <input type="text"/> |
| Code ehpad <input type="text" value="9"/> | Poids <input type="text"/> | Déambulation <input type="text"/> |
| Nb total lits <input type="text" value="72"/> | Taille <input type="text"/> | Maladie psychiatrique diagnostiquée <input type="text"/> |
| Bassin de vie <input type="text" value="LAVELANET"/> | IMC <input type="text"/> | Dépression diagnostiquée <input type="text"/> |
| Département <input type="text" value="9"/> | Clairance <input type="text"/> | ATCD fracture <input type="text" value="oui"/> |
| | | Fin de vie <input type="text"/> |

Antécédents ou pathologies en cours

| | |
|--|---|
| IDM <input type="text"/> | Diabète sans complication <input type="text"/> |
| Maladie vasculaire périphérique <input type="text"/> | Hémiplégie <input type="text"/> |
| Insuffisance cardiaque congestive <input type="text"/> | AVC (sauf hémi) <input type="text" value="oui"/> |
| HTA <input type="text"/> | Maladie pulmonaire chronique <input type="text"/> |
| Diabète avec atteinte d'un organe cible <input type="text"/> | SIDA <input type="text"/> |

| | |
|--|--|
| Ulcère oeso-gastroduodénal <input type="text"/> | Leucémie <input type="text"/> |
| Maladie hépatique légère <input type="text"/> | Lymphome ou myélome multiple <input type="text"/> |
| Maladie hépatique modérée ou sévère <input type="text"/> | Connectivite <input type="text"/> |
| Tumeur <input type="text"/> | Insuffisance rénale modérée ou sévère <input type="text"/> |
| Tumeur métastasée <input type="text"/> | Epilepsie <input type="text"/> |

Prescription médicamenteuse

| | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [A02BC05] INEXIUM 20MG CPR 14 | | | | | | | | | | | | | |
| [B01AC04] PLAVIX 75 MG (CLOPIDOGREL) 1 BOITE DE 30, | | | | | | | | | | | | | |
| [N05BA04] SERESTA 10MG CPR 25 | | | | | | | | | | | | | |
| [B03BB01] SPECIAFOLDINE 5MG CPR 20 | | | | | | | | | | | | | |
| [N05CF02] ZOLPIDEM EG 10 MG 1 BOITE DE 14, COMPRIMES | | | | | | | | | | | | | |
| [J01XE01] FURADANTINE 50MG GELULE 21 | | | | | | | | | | | | | |
| [N02BE01] PARACETAMOL EG 500MG CPR 16 | | | | | | | | | | | | | |
| [G04CA02] TAMSULOSINE EG LP 0,4 MG 1 BOITE DE 30, GE | | | | | | | | | | | | | |
| [A06AD65] MOVICOL PDR ORALE SACHET 20/13,81 G | | | | | | | | | | | | | |

| | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |

Interventions pharmaceutiques proposées selon les critères de la SFPC

Non-conformité aux référentiels ou contre-indication

☐ A Présence de médicament(s) ayant un rapport bénéfice/risque défavorable

☐ B Présence de médicament(s) ayant une efficacité discutable

☐ C Il existe une contre-indication absolue à l'usage du médicament

Indication non traitée

☐ D Un médicament synergique ou correcteur devrait y être associé

Surdosage

☐ E Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance

Médicament non indiqué

Prescription de 2 médicaments ou plus à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique

☐ F Prescription concomitante de 3 psychotropes ou plus

☐ G Prescription concomitante de 2 neuroleptiques ou plus

☐ H Prescription concomitante de 2 benzodiazépines ou plus

☐ I Prescription concomitante de 2 antidépresseurs ou plus

☐ J Prescription concomitante de 2 diurétiques ou plus

☐ K Prescription concomitante de 4 antihypertenseurs ou plus

☐ L Autre redondance

Interaction

☐ M Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante

Remarques

Indication non traitée - ajout de médicaments

Un médicament synergique ou correcteur devrait y être associé

Nom du médicament

Absence de thérapeutique pour indication médicale valide

Nom de la pathologie non traitée

Nom du(des) médicament(s) à ajouter

Médicament non indiqué

Nom du médicament

Indication absente

Cette analyse pharmaceutique standardisée a été formalisée par un groupe de neuf pharmaciens cliniciens formés à la gériatrie. Nous nous sommes appuyés sur différents référentiels : le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour les contre-indications et interactions médicamenteuses (158,159), le guide 2013 des interactions médicamenteuses de la revue Prescrire, la liste française des médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée (93) ; ainsi que les recommandations de bonnes pratiques cliniques chez les sujets âgés, notamment de la HAS (160) et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Les indicateurs de pratique clinique AMI (Alerte et Maîtrise de la Iatrogénie) proposés par la HAS en 2012 ont été utilisés pour signaler la prescription concomitante, potentiellement inappropriée, de trois psychotropes ou plus, deux diurétiques ou plus et quatre antihypertenseurs ou plus (117–120).

L'équipe pharmaceutique, composée des neuf pharmaciens cliniciens formés à la gériatrie, a procédé à l'analyse exhaustive des ordonnances. L'analyse s'est déroulée en deux étapes. Dans un premier temps, les neuf pharmaciens ont analysé en séance collective les 100 premières ordonnances afin de standardiser et valider la méthode pour les ordonnances suivantes. J'ai ensuite constitué un binôme avec chacun des huit pharmaciens pour l'analyse des ordonnances restantes. Nous avons codé tous les types de problèmes potentiels identifiables liés à la thérapeutique médicamenteuse, définis par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (161).

Ceux-ci ont été directement renseignés sur le formulaire Access©, en lien avec le(s) médicament(s) concerné(s) lors de l'analyse :

- **Non-conformité du choix du médicament aux différents consensus :**
 - Présence de médicament(s) ayant un rapport bénéfice/risque défavorable
 - Appartenant à la liste de Laroche de 2007 (93)
 - Autres que ceux de la liste de Laroche (au regard des données cliniques et biologiques du patient)
 - Présence de médicament(s) ayant une efficacité discutable (présentant un Service Médical Rendu insuffisant)
 - Appartenant à la liste de Laroche
 - Autres que ceux de la liste de Laroche
- **Contre-indication absolue** : il existe une contre-indication absolue à l'usage du médicament
- **Indication non traitée** :
 - Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide
 - Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé
- **Redondance** : un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance
- **Médicament non indiqué** : prescription de deux médicaments ou plus à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique
 - Indicateurs de pratique clinique AMI : prescription concomitante de trois psychotropes ou plus, de deux diurétiques ou plus et de quatre antihypertenseurs ou plus
 - Autres redondances

- **Interaction médicamenteuse majeure** : un médicament interfère avec un autre médicament et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante

Après chaque session d'analyse, j'ai procédé à la vérification de l'uniformité du codage des types de non-conformités identifiées. Les difficultés et interrogations sur les modalités de codage soulevées pour certaines situations cliniques ont été discutées avec l'ensemble des pharmaciens participant à l'analyse, lors de chaque session, afin d'aboutir à un consensus sur la méthode. Ces types de non-conformités ont été soumis à trois binômes de médecins gériatres pour validation.

Les types de non-conformités énumérés ci-dessus conduisent, en pratique clinique, systématiquement à une intervention pharmaceutique ; qui sera acceptée par le clinicien s'il juge du caractère inapproprié de la prescription médicamenteuse.

2. Définition de la PPI

Le caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse a été évalué à partir de quatre critères identifiés lors de l'analyse pharmaceutique des prescriptions. Nous avons décidé de ne retenir que les plus robustes.

La prescription médicamenteuse a été considérée comme :

- **potentiellement inappropriée** si présence d'au moins un des critères suivants : présence de médicament(s) ayant un rapport bénéfice/risque défavorable selon la liste de Laroche et au regard des données cliniques et biologiques du patient, de médicament(s) ayant une efficacité discutable appartenant à la liste de Laroche, de contre-indication(s) absolue(s), d'interaction(s) médicamenteuse(s) majeure(s).
- **appropriée** pour toutes les autres situations où nous n'avons pas les éléments pouvant confirmer ou infirmer de façon certaine leur caractère potentiellement inapproprié.

La prescription potentiellement inappropriée des neuroleptiques a été définie dans notre étude à l'aide des recommandations de bonnes pratiques de la HAS (162,163). La **Figure 3** présente l'algorithme nous ayant permis de catégoriser comme potentiellement inappropriée ou appropriée la prescription de cette classe de médicaments chez les résidents. Pour les sujets atteints d'une maladie psychiatrique avérée (hors dépression), nous avons considéré la prescription de neuroleptique comme appropriée dans tous les cas, quel que soit le principe actif prescrit. Les pathologies psychiatriques sont très souvent des pathologies chroniques. Le résident peut donc être équilibré depuis plusieurs années avec un médicament, bien que celui-ci ne soit pas toujours recommandé chez le sujet âgé. Chez les résidents ayant

un neuroleptique prescrit en l'absence de maladie psychiatrique, nous avons considéré la prescription comme potentiellement inappropriée si celle-ci n'avait jamais été réévaluée ou si le résident ne présentait pas d'agressivité physique (162,163). Dans ce cas, seuls trois principes actifs sont recommandés chez la personne âgée (rispéridone, olanzapine et clozapine chez le sujet parkinsonien). Si la prescription impliquait un principe actif différent, la prescription était considérée comme potentiellement inappropriée.

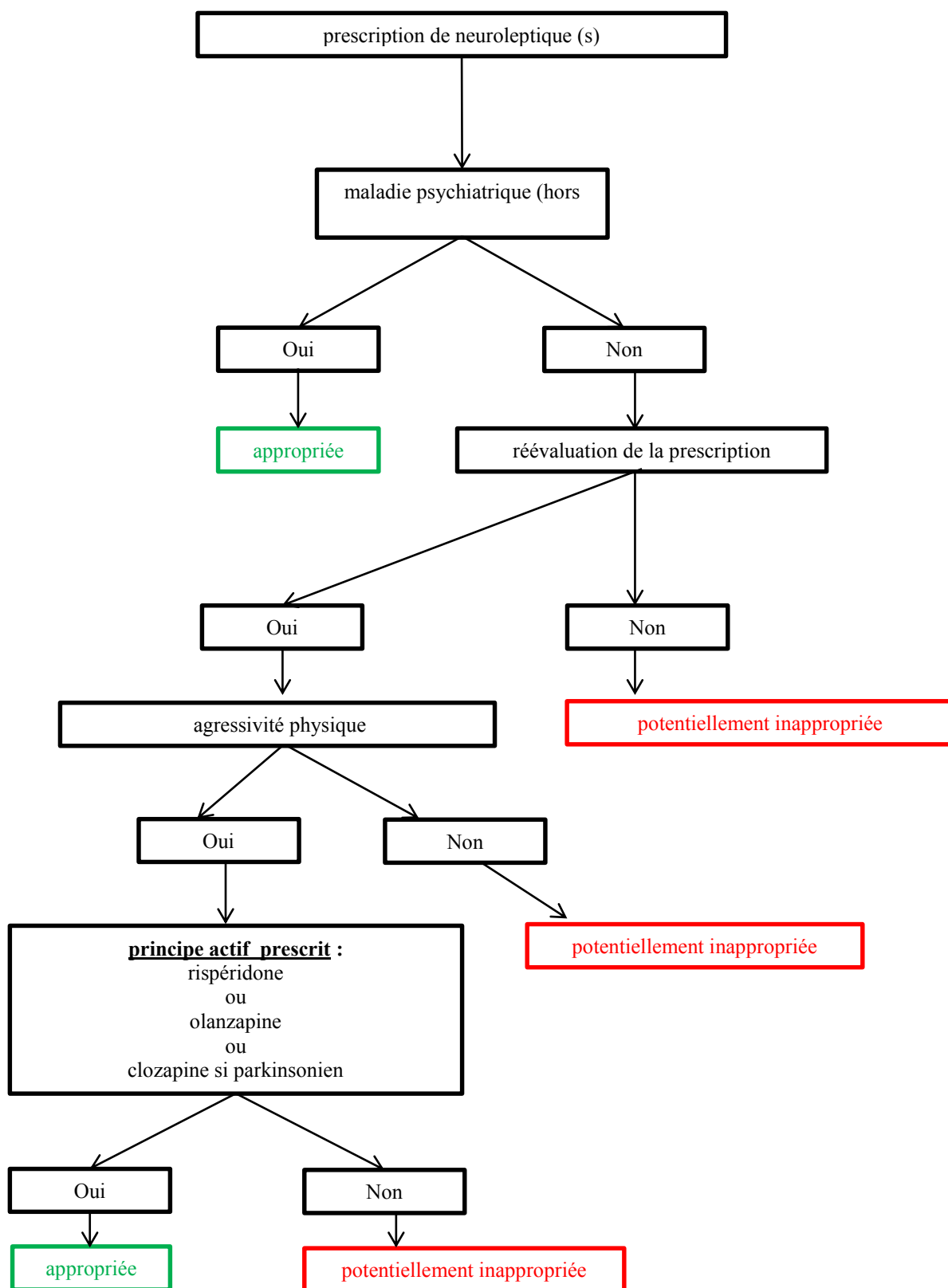


Figure 3. Algorithme de définition de la prescription potentiellement inappropriée de neuroleptique.

V. VALORISATION DES TRAVAUX

A. Partie 1 : Evaluation de la fréquence des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées des résidents d'EHPAD et détermination des facteurs associés au caractère potentiellement inapproprié de ces prescriptions

Liste des publications et communications

Cool C, Cestac P, Laborde C, Lebaudy C, Rouch L, Lepage B, Vellas B, Barreto PD, Rolland Y, Lapeyre-Mestre M. Potentially Inappropriate Drug Prescribing and Associated Factors in Nursing Homes. J Am Med Dir Assoc. 2014;15(11):850.e1-9. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.08.003. Pubmed PMID : 25284165

Cool C. Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée et facteurs associés en EHPAD. 8ème Congrès Interrégional Devenir Jeunes Chercheurs en Médecine Générale, 2014, Toulouse, France (communication orale)

Cool C. La juste prescription en EHPAD. 25ème forum des facultés de médecine de Toulouse Rangueil et Purpan, réunion commune de FMC, 2013, Toulouse, France (communication orale)

Cool C, Lebaudy C, Rouch L, Rolland Y, Cestac P, Lapeyre-Mestre M. Potentially inappropriate drug prescribing and associated factors in Nursing Homes. 19ème congrès de Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique, 2014, Poitiers, France (poster). Publié dans Fundamental and Clinical Pharmacology 05/2014, Vol 28 (Suppl. 1), p 30–90, DOI: 10.1111/fcp.12065.

Cool C, Lebaudy C, Rouch L, Rolland Y, Lapeyre-Mestre M, Cestac P. Inappropriate drug prescriptions and associated factors in Nursing Homes. EAHP 19th Congress, 2014, Barcelone, Espagne (poster)

1. Présentation de l'étude

L'amélioration de la qualité de la prescription médicamenteuse constitue un défi important pour les EHPAD. Les personnes âgées résidant dans les EHPAD souffrent de nombreuses comorbidités et de déclin fonctionnel. Par conséquent, la polymédication est plus fréquente chez les résidents d'EHPAD que chez les personnes vivant en milieu communautaire. La polymédication augmente le risque de PPI, ce qui peut conduire à des événements indésirables médicamenteux, tels que les chutes et l'hospitalisation.

Plusieurs outils peuvent être utilisés pour détecter le caractère potentiellement inapproprié des prescriptions médicamenteuses à l'aide d'indicateurs explicites (fondés sur des critères) ou implicites (basés sur le jugement). Ces outils définissent généralement la qualité de l'utilisation des médicaments de manière trop étroite et ne tiennent pas compte des besoins spécifiques de chaque patient. Par conséquent, la combinaison des critères explicites (médicaments à éviter) et implicites (revue des prescriptions médicamenteuses (DUR), qui est un moyen efficace d'améliorer la qualité des soins), est probablement une meilleure approche pour examiner la PPI chez les résidents d'EHPAD.

2. Objectifs

L'objectif de cette étude était d'identifier la prévalence des PPI à partir des données à l'inclusion d'un échantillon représentatif de résidents d'EHPAD de Midi-Pyrénées ayant participé à l'étude française IQUARE, et d'identifier les caractéristiques organisationnelles et structurelles des EHPAD associées à la PPI.

3. Méthodes

a) Stratégie d'analyse

Nous souhaitons décrire les caractéristiques des résidents à l'aide d'indicateurs individuels (niveau résident) et agrégés (caractéristiques liées à l'EHPAD). La structure hiérarchique de nos données a nécessité l'application de modèles spécifiques appelés modèles multiniveaux. En effet, certaines de nos variables explicatives étaient EHPAD dépendantes et non résident dépendantes.

Cette dépendance au sein d'un même EHPAD peut être prise en compte par un modèle à effet aléatoire. Pour justifier l'utilisation d'un modèle multiniveaux, il est nécessaire de montrer qu'il existe une variation inter-EHPAD suffisante. Si c'est le cas, un tel modèle est nécessaire pour répondre à notre objectif (164). Dans le cas contraire, un modèle à effet fixe suffit. Afin d'évaluer la pertinence de l'effet aléatoire, un modèle vide à effet fixe ainsi qu'un modèle vide à effet aléatoire ont été réalisés. Cela consiste à tester l'effet du contexte sur la variable dépendante, ici le caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse.

Afin de détecter d'éventuels problèmes de multicollinéarité, une analyse de corrélation deux à deux des variables explicatives a été effectuée avant introduction dans les modèles statistiques. Seules les colinéarités impliquant des variables qui reflétaient une information similaire ont été prises en compte.

L'analyse multivariable a été réalisée pour le critère de jugement principal (la PPI), puis séparément pour chacun des critères composites du critère de jugement principal. Nos

variables à expliquer étant catégorielles binaires, des modèles de régression logistique ont été appliqués afin de les modéliser.

b) Modélisation par régression logistique multivariable à effets fixes

Plusieurs étapes ont été nécessaires avant de procéder à l'analyse multivariable à effets fixes. Nous avons tout d'abord effectué des analyses univariées pour tester l'association entre le caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse et chaque variable explicative. La force de chaque association a été estimée par le rapport de cotes (RC) et son intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %). Le choix des variables à inclure dans le modèle multivariable initial a reposé sur une sélection des variables explicatives significatives en univariée au seuil de 25 % (165). Cependant, afin d'éviter un sur-ajustement, les comorbidités constitutives de l'indice de Charlson n'ont pas été incluses dans les modèles. La présence de maladie psychiatrique (hors dépression) n'a pas non plus été incluse dans les modèles car cette variable était déjà prise en compte dans la définition de la prescription potentiellement inappropriée.

A partir du modèle multivariable initial, nous avons procédé à une stratégie de sélection pas à pas descendante manuelle pour l'élimination des variables explicatives. Nous avons choisi de forcer les variables âge du résident à l'inclusion, genre et nombre de comorbidités car ce sont des facteurs de confusion connus dans la littérature.

Pour les variables qualitatives binaires, un test de Wald a été effectué. Pour les variables catégorielles à plus de deux modalités, nous avons utilisé un test du rapport de vraisemblance.

Après élimination de toute variable explicative du modèle, la variation des coefficients de régression et des rapports de cotes (RC) associés à chaque variable restante a été explorée afin de vérifier l'absence de confusion. Si la variation d'un des rapports de cotes était, en valeur absolue, supérieure ou égale à 10 %, alors cette variable n'était pas éliminée du modèle car il s'agissait d'un facteur de confusion ou d'un facteur modificateur d'effet.

Les facteurs modificateurs d'effet ont été recherchés en introduisant les termes d'interactions dans le modèle final. Une procédure de sélection pas à pas descendante a été réalisée avec un seuil de 5 %.

L'adéquation globale du modèle de régression logistique final a été évaluée par le test d'Hosmer et Lemeshow (166). L'hypothèse nulle testée est « le modèle est adéquat ». La distance entre les effectifs observés et les effectifs théoriques est calculée à l'aide d'une statistique du Chi2. Lorsque cette distance est faible, on ne peut rejeter l'hypothèse nulle et on considère que le modèle est adéquat.

c) Modélisation par régression logistique multivariable à effet aléatoire

Afin d'analyser simultanément l'influence de données hiérarchiques (individuelles et agrégées) sur le caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse, nous avons utilisé un modèle de régression logistique multiniveaux à intercept aléatoire. Les données de niveau 1 étaient représentées par les individus et les données de niveau 2 par les EHPAD. Une analyse à deux niveaux a donc été réalisée.

Plusieurs étapes composent la stratégie d'analyse des modèles multiniveaux (164). Tout d'abord, nous avons testé l'existence d'un effet contexte sur la variable dépendante qui est ici le caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse. Pour cela, nous avons réalisé un modèle vide à effet aléatoire. Le test de l'intercept aléatoire est un test de rapport de vraisemblance de deux modèles emboîtés. Il s'agit d'un test du Chi2 de la différence de déviations de deux modèles logistiques vides : le modèle multiniveaux (à effet aléatoire) et le modèle classique (sans effet aléatoire). Si le test est significatif ($p < 0,05$), cela justifie l'utilisation d'un modèle multiniveaux ; on rejette l'hypothèse nulle selon laquelle la variance de l'intercept aléatoire est nulle. Sinon le modèle à effets fixes est suffisant.

Il convient ensuite d'introduire les variables individuelles de niveau 1 associées à la variable dépendante pour s'assurer qu'après ajustement sur les variables du niveau résident il persiste un effet groupe. Cela permet donc de tester si les variations entre les EHPAD sont toujours significatives après ajout des variables de niveau 1, et de dissocier la réduction de variance due aux effets de contexte (EHPAD) de celle due aux caractéristiques individuelles des résidents. L'obtention d'un résultat significatif signifie que certaines caractéristiques des EHPAD sont associées à la variable dépendante.

Vient ensuite l'introduction des variables agrégées de niveau 2 (EHPAD), permettant l'analyse des effets de contexte. Ces variables sont introduites selon une procédure pas à pas ascendante afin de bien appréhender les variations individuelles après l'introduction de chaque variable du niveau EHPAD. A chaque étape, la vraisemblance des deux modèles est comparée.

Enfin, les variables du niveau résident puis celles du niveau EHPAD sont retirées une à une, en utilisant une procédure pas à pas descendante et en comparant à chaque étape la vraisemblance des deux modèles.

Après gel de la base de données, la modélisation par régression logistique à effets fixes a été réalisée sur le logiciel SAS© 9.3 (SAS Institute Inc., NC, USA). L'analyse de régression logistique à effet aléatoire a elle été réalisée sur le logiciel STATA© 11 (Stata Corp., College Station, TX).

4. Résultats

Parmi les 974 résidents inclus, 71 % présentaient une PPI, principalement des sujets non déments, présentant un nombre important de comorbidités et polymédiqués. Après ajustement, l'âge ($RC_{\text{ajusté}} = 1,02$; IC 95 % [1,01 – 1,03]) et le nombre de comorbidités (score de Charlson, $p=0.003$, score=1 versus 0 : $RC_{\text{ajusté}}_{1/0}=1,22$; IC 95 % [0,85 – 1,74], score ≥ 2 versus 0 : $RC_{\text{ajusté}}_{2/0}=1,72$; IC 95 % [1,23 – 2,41]) étaient associés à une augmentation de la prévalence de PPI. En revanche, la présence d'une démence était associée à une prévalence plus faible ($RC_{\text{ajusté}} = 0,70$; IC 95 % [0,53 – 0,94]). Parmi les caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD, l'accès à un avis psychiatrique et/ou à une hospitalisation en psychiatrie ($RC_{\text{ajusté}} = 1,36$; IC 95 % [1,02 – 1,82]) ainsi que la réévaluation de la prescription médicamenteuse ($RC_{\text{ajusté}} = 1,45$; IC 95 % [1,07 – 1,96]) étaient associés à une augmentation de la prévalence des PPI.

5. Conclusion

Notre travail suggère que certaines caractéristiques EHPAD sont associées à une augmentation du risque de PPI. Une meilleure compréhension des facteurs qui influent sur la PPI, en particulier les facteurs structurels et organisationnels des EHPAD, peut aider à déterminer les interventions qui devraient être mises en œuvre pour améliorer la prise en charge médicamenteuse des résidents.

Cette étude a été la première expérience d'application de notre outil de détection de PPI. Après cette première étape de validation, il a pu être testé sur d'autres populations gériatriques.

6. Publication

JAMDA 15 (2014) 850.e1–850.e9



JAMDA

journal homepage: www.jamda.com

Original Study

Potentially Inappropriate Drug Prescribing and Associated Factors
in Nursing Homes

Charlène Cool MSc^{a,b,c,*}, Philippe Cestac PharmD, PhD^{a,c},
Charlotte Laborde PharmD, PhD^c, Cécile Lebaudy PharmD^c,
Laure Rouch PharmD^{a,c}, Benoit Lepage MD, PhD^{a,d}, Bruno Vellas MD, PhD^{a,e},
Philippe de Souto Barreto PhD^{e,f}, Yves Rolland MD, PhD^{a,e},
Maryse Lapeyre-Mestre MD, PhD^{a,b}

^a UMR INSERM 1027, University of Toulouse III, Toulouse, France^b Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse (CHU de Toulouse), Toulouse, France^c Pôle Pharmacie, CHU de Toulouse, Toulouse, France^d Service d'épidémiologie, CHU de Toulouse, Toulouse, France^e Gériatopôle de Toulouse, Institut du Vieillessement, Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse, Toulouse, France^f UMR 7268 ADES, Aix-Marseille Université/EFS/CNRS, Marseille, France

A B S T R A C T

Keywords:
Nursing homes
elderly
drug prescribing
inappropriate prescribing
pharmacoepidemiology

Importance: Polymedication is frequent in nursing home (NH) residents. This increases the risk of potentially inappropriate drug prescribing (PIDP), which can lead to adverse drug events, such as falls and hospitalization.

Objective: To identify PIDP in NH residents and to investigate subject-related and NH structural and organizational factors associated with PIDP.

Design: Cross-sectional study.

Setting: A total of 175 NHs in Midi-Pyrénées region, South-Western France.

Participants: A total of 974 subjects randomly selected from the 6275 NH residents participating in the IQUARE study.

Exposure: Patients with PIDP.

Main Outcomes and Measures: PIDP was the main outcome measure. It was defined using a specific indicator, based on the Summary of Product Characteristics, on the Laroche list, and on residents' clinical data. PIDP was defined as the presence of at least 1 of the following criteria: (1) drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio; (2) drug with questionable efficacy according to the Laroche list; (3) absolute contraindication; (4) significant drug-drug interaction. Associated factors were identified by using multivariable logistic regression models.

Results: Among the 974 residents included, 71% had PIDP. PIDP was more frequent in patients without dementia, with several comorbidities and taking multiple medications. In the multivariable analysis, age (odds ratio [OR] 1.02; 95% confidence interval [CI] 1.01–1.03) and Charlson Comorbidity Index (CCI; $P = .003$, CCI = 1 versus 0: OR_{1/0} 1.22; 95% CI 0.85–1.74, CCI ≥ 2 versus 0: OR_{2/0} 1.72; 95% CI 1.23–2.41) were associated with an increased likelihood of PIDP. By contrast, dementia was associated with a lower likelihood of PIDP (OR 0.70; 95% CI 0.53–0.94). Among NH structural and organizational characteristics, the access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit (OR 1.36; 95% CI 1.02–1.82) and the presence of a reevaluation of drug prescriptions (OR 1.45; 95% CI 1.07–1.96) were associated with an increased likelihood of PIDP.

The authors declare no conflicts of interest.

The IQUARE study was funded by the Regional Agency of Health from Midi-Pyrénées region (Agence Régionale de Santé – Midi-Pyrénées). The first author of this study (CC) was funded by the Ministry of Health as part of her pharmacy residency in "Innovation Pharmaceutique et Recherche" (IPR).

A part of this work was presented as a poster at the 9th P2T "Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique" Congress (Poitiers, April 22, 2014, France; Cool C,

Lebaudy C, Rolland Y, et al. Potentially inappropriate drug prescribing and associated factors in nursing homes. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2014; 28(Suppl 1):60.

* Address correspondence to Charlène Cool, MSc, Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, Cedex 9, France.

E-mail address: cool.c@chu-toulouse.fr (C. Cool).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2014.08.003>

1525-8610/© 2014 AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine.

Conclusions and Relevance: Our work suggests that some NH characteristics are associated with an increased likelihood of PIDP. Gaining a better understanding of the factors influencing PIDP, especially structural and organizational NH factors, can help to determine the interventions that should be implemented.

© 2014 AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine.

Improving the quality of drug prescribing is an important challenge for nursing homes (NHs). Older people residing in NHs suffer from numerous comorbidities and functional decline.¹ Hence, polypharmacy is more frequent in NH residents than in community-dwelling elderly.^{2,3} Polypharmacy increases the risk of potentially inappropriate drug prescribing (PIDP), which may lead to adverse drug events (ADEs),^{4–7} such as falls⁸ and hospitalization.⁹ Moreover, the elderly are more likely to experience ADEs than younger populations because of age-related changes in pharmacokinetic and pharmacodynamic responses.^{10,11}

PIDP is usually defined as *overuse* (ie, when the potential for harm of a medication exceeds its possible benefits or when there is no clear benefit), *misuse* (eg, inappropriate dose or duration, wrong indication), as well as *underuse* of potentially useful medications.^{12,13} PIDP is highly prevalent among older people, ranging from 14% to 50%, and is higher in NH residents than in community dwellers.^{14–19}

Several tools can be used to detect PIDP through explicit (criterion-based) or implicit (judgment-based) prescribing indicators.¹² The Beers criteria²⁰ and the Screening Tool of Older Person's potentially Inappropriate Prescriptions (STOPP) criteria are among the most widely used methods for identification of PIDP.^{3,21} The Beers criteria²⁰ were updated and adapted to French medical practice by Laroche et al.²² These methods are based on lists of medications to be avoided in older people. The Screening Tool to Alert to Right Treatment (START) criteria²¹ take into account the underuse of potentially useful medications. All these methods remain essentially research tools and are not used in routine clinical context to any significant degree.²¹ These tools define the quality of medication use too narrowly and do not account for the unique medication needs of individual patients. Therefore, combining explicit (drugs-to-avoid) and implicit (Drug Utilization Review [DUR],²³ which is an effective way to improve quality of care²⁴) criteria, is probably a better approach to examine PIDP in NH residents.

The aim of this study was to identify the prevalence of PIDP in a sample of NH residents in France, combining explicit and implicit criteria, and to identify which NH characteristics were associated with PIDP.

Methods

Data Source

The IQUARE study (Impact d'une démarche QUALité sur l'évolution des pratiques et le déclin fonctionnel des Résidents en EHPAD) is a multicentric individually tailored controlled trial performed in NHs in the Midi-Pyrénées area, South-Western, France (trial registration number: NCT01703689). IQUARE's research protocol has been fully described elsewhere²⁵ and several analyses related to specific drug use have been previously published.^{26–28} IQUARE followed the principles of the Declaration of Helsinki and complied with ethical standards in France; study protocol was approved by the Consultative Committee for Treatment of Research information on Health (CNIL: 07–438).

Participants

A total of 6275 residents were initially enrolled in the IQUARE study. Because of time constraints, we were not able to perform DUR

for all residents. We randomly selected a subset sample of 1000 residents. NH residents who were defined by the NH physicians in charge of the patient to be at the end of life (based on medical expertise and medical experience) were excluded because the objectives of their drug therapy are very specific. According to the frequency of PIDP in NH residents in the literature, and considering a *P* value of .05, the number of individuals required to reach a sufficient power for this study was 186. Baseline data were collected between May and July 2011.

Procedures

All drug prescriptions of NH residents, for the week of inclusion, were sent by the NH coordinating physician to researchers. Drugs were coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification system.²⁹ For each drug, name, dosage form, and strength were completed.

To determine PIDP, we undertook a comprehensive DUR of residents' drug prescriptions. To be closer to real conditions, we created an Access spreadsheet to reconstruct the context of a DUR as it unfolds in the daily practice of clinical pharmacy. This form comprised the entire drug prescription and all available patients' clinical data recorded in the database: demographic characteristics (age, gender), weight, stature, creatinine clearance, and patient's comorbidities. The DUR was conducted by 9 experienced pharmacists (a coordinating pharmacist [CC] and 8 other pharmacists). All potential Drug Related Problems (DRPs) were identified and classified for each included individual. The DUR was conducted in 2 steps. First, the 9 pharmacists analyzed together the first 100 prescriptions of the study sample to align and standardize the analysis method. Then, the remaining prescriptions were analyzed independently by pair. Each pair of pharmacists was composed of the coordinating pharmacist and 1 of the 8 other pharmacists.

Outcome Measure

The assessment of PIDP was done through DUR and based on the summary of product characteristics^{30,31} of each drug for contraindications and drug-drug interactions; the Laroche list,²² which contains medication agents and classes that place older patients at unnecessary risk for ADEs, for drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio and for drugs with questionable efficacy; and the recommendations of good clinical practice provided specifically for the elderly by the French High Authority of Health (HAS).³²

The primary outcome (PIDP) was defined by the presence of at least 1 of the following criteria: (1) drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio, according to the Laroche list and to available patients' clinical and biological data; (2) drug with questionable efficacy (ie, drugs with insufficient medical benefits); (3) absolute contraindication; and (4) significant drug-drug interaction (ie, relative contraindication). The primary outcome was dichotomously coded (ie, a resident had PIDP or did not have PIDP).

The secondary outcomes were defined by each component of the primary outcome: (1) presence of drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio, (2) drug with questionable efficacy, (3) absolute contraindication, and (4) significant drug-drug interaction. All of them were dichotomously coded (ie, yes versus no).

850.e3

C. Cool et al. / JAMDA 15 (2014) 850.e1–850.e9

Resident Characteristics

Information on residents' health status was recorded by the NH staff (coordinating physician or referent nurse). The main resident-related variables were demographic characteristics (eg, age, gender), prescribed drugs and medical characteristics (eg, dementia, depression, epilepsy), psychiatric diseases (excluding depression), physically aggressive behavior, diet with nutritional supplement, reevaluation of drug prescriptions since admission into the NH (yes versus no), activities of daily living (ADL) dependencies (0–2, 2.5–4, 4.5–6; a total score of 6 indicates full function and 0 indicates severe disability), the Charlson Comorbidity Index (CCI) (0, 1, ≥ 2 comorbidities), fall in the past 12 months, and hospitalization in the past 12 months (0, 1, ≥ 2).

Nursing Home Characteristics

Information on organization and structure of the NHs was reported by the coordinating physician or the NH administrator. The main structural NH variables were ownership status (public, private; nonprofit and for profit), presence of a special care unit (for patients with dementia), presence of a comprehensive geriatric care network (defined as NH located in a geographic area with the following facilities: a day hospital, an hospital acute geriatric care unit, a geriatric outreach team, and a memory clinic), number of general practitioners per 100 NH beds, geriatric academic training of coordinating physician (high level: postgraduate diploma in geriatrics; intermediate level: other training on geriatrics or specific training of coordinating physician; low level: none of the specified before). The main organizational NH variables were presence of a pharmacy for internal usage (PUI), presence of computerized medical charts, access to geriatric advice and/or to hospitalization in a geriatric unit (very easy or easy versus none or difficult), access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit (very easy or easy versus none or difficult), and presence of a drug formulary used by general practitioners prescribing in the NH.

Statistical Analysis

Residents with PIDP were compared with those without PIDP using bivariate analysis. Comparisons between categorical variables were performed using the chi-square tests or Fisher exact tests (for expected values < 5). Student *t* tests were used for continuous variables.

We used multivariate analysis to determine which structural and organizational factors were associated with the outcomes. Models were performed for the primary outcome (PIDP) and for each component of the primary outcome separately. To account for the hierarchical structure of the data (residents – level 1 – grouped by NHs – level 2) and the possibility that they could be correlated, multilevel logistic regression analyses were performed. This method allowed testing the association between PIDP and the resident characteristics (level-1 variables) and, independently of these characteristics, the NH structural and organizational characteristics (level-2 variables). A multilevel regression model was applied if there was a significant variability between NHs on the outcome.³³ Otherwise, a fixed-effects logistic regression is sufficient. To test variability between NHs on the outcome, we computed a first model, usually called the “empty” or “null” model (Model 1), including only a random level-2 variable identifying each NH. Individual characteristics with a *P* value less than .25 in the bivariate analysis were then simultaneously introduced in the models (Model 2), except comorbidities already included in the CCI (to avoid an overadjustment) and psychiatric disease (taken into account to define PIDP). From this

Model 2, NH characteristics were introduced one by one by using a manual forward stepwise regression procedure. We used a manual backward stepwise regression procedure, with a significance level of .05 for excluding variables from the model. All variables were included in multivariable models after testing the interactions between covariates (with a significance level of .05).³⁴ All models were adjusted for age, sex, and CCI to control for potential confounding effects. Goodness-of-fit for the logistic regression models was considered acceptable if Hosmer-and-Lemeshow test had a *P* value greater than .05.³⁵ All analyses were conducted using SAS 9.3 software (SAS Institute, Inc, Cary, NC), with exception of multilevel analyses, for which Stata 11 software (Stata Corp, College Station, TX) was used.

Results

Characteristics of the Study Population (Residents) and NHs

From the 1000 residents randomly selected, 26 were excluded because of end of life. Resident characteristics and NH characteristics (aggregated at the resident level) according to PIDP are presented respectively in Tables 1 and 2.

Outcome Measures

Table 3 presents the prevalence of PIDP and other potential DRPs. Among the 974 residents included, 70.6% (*n* = 688) had PIDP: 65.3% (*n* = 656) of residents had at least 1 drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio (21.6% according to the Laroche list,²² and 58.2% according to patients' clinical and biological data); nearly 4.9% (*n* = 48) of residents were exposed to at least 1 absolute contraindication; the presence of at least 1 significant drug-drug interaction concerned 4.5% of prescriptions; 5.9% of residents had at least 1 drug with questionable efficacy according to the Laroche list.²² Table 4 presents the most frequent inappropriate drugs prescribed according to each component of PIDP. Classes of medications most involved in PIDP were long half-life benzodiazepines, proton pump inhibitors (PPIs), neuroleptics, and cerebral vasodilators. Patients with PIDP were significantly older and had more comorbidities and more drugs prescribed than patients without PIDP (Table 1). Reevaluation of drug prescriptions since the patient's admission to the NH was significantly more frequently reported in residents with PIDP than those without PIDP.

Multivariable Logistic Regression Analyses

For the primary outcome (PIDP), no significant inter-NH variance was found in Model 1 after factoring out the resident-level effects (Table 5). Therefore, we used a fixed-effects logistic regression model to determine factors associated with PIDP (Table 5). After adjustment, age (odds ratio [OR] 1.02; 95% confidence interval [CI] 1.01–1.03), CCI (*P* = .003, CCI = 1 versus 0: OR_{1/0} 1.22; 95% CI 0.85–1.74, CCI ≥ 2 versus 0: OR_{2/0} 1.72; 95% CI 1.23–2.41), reevaluation of drug prescriptions since the admission into the NH (OR 1.45; 95% CI 1.07–1.96) and access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit (OR 1.36; 95% CI 1.02–1.82) were positively associated with PIDP. By contrast, dementia was associated with less PIDP (OR 0.70; 95% CI 0.53–0.94).

For secondary outcomes, significant inter-NH variance was found in Model 1 only for the prescription of at least 1 drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to the Laroche list²² (Table 6). In Model 2 (Table 6), age (OR 0.98; 95% CI 0.96–0.99) and dementia (OR 0.48; 95% CI 0.34–0.68) were associated with a significantly decreased likelihood of drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to the Laroche list.²² Prescription of

Table 1
Resident Characteristics (Level 1) and Comparison Between Residents With Potentially Inappropriate Drug Prescribing (PIDP) and Residents Without PIDP

| Resident Characteristics | Residents | | | P Value ^a |
|---|----------------|--------------------|-----------------------|----------------------|
| | Total, n = 974 | With PIDP, n = 688 | Without PIDP, n = 286 | |
| Age, mean [SD], y ^b | 85.8 [8.4] | 86.1 [8.1] | 84.9 [9.1] | .04 |
| Gender, n (%) | | | | .70 |
| Men | 274 (28.1) | 196 (28.5) | 78 (27.3) | |
| Women | 700 (71.9) | 492 (71.5) | 208 (72.7) | |
| ADL score, n (%) | | | | .13 |
| 0–2 | 465 (47.7) | 331 (48.1) | 134 (46.9) | |
| 2.5–4 | 217 (22.3) | 142 (20.6) | 75 (26.2) | |
| 4.5–6 | 292 (30.0) | 215 (31.3) | 77 (26.9) | |
| Charlson Comorbidity Index, n (%) | | | | .003 |
| 0 | 295 (30.3) | 190 (27.6) | 105 (36.7) | |
| 1 | 262 (26.9) | 181 (26.3) | 81 (28.3) | |
| ≥2 | 417 (42.8) | 317 (46.1) | 100 (35.0) | |
| No. drugs prescribed, mean [SD] | 8.1 [3.4] | 8.8 [3.3] | 6.2 [3.0] | <.001 |
| Reevaluation of drug prescriptions (ref. no), n (%) | 690 (70.8) | 502 (73.0) | 188 (65.7) | .02 |
| Hospitalization in the past 12 mo, n (%) | | | | .25 |
| 0 | 668 (70.8) | 472 (70.7) | 196 (71.3) | |
| 1 | 204 (21.6) | 140 (21.0) | 64 (23.3) | |
| ≥2 | 71 (7.5) | 56 (8.4) | 15 (5.5) | |
| Diet with nutritional supplement (ref. no), n (%) | 60 (6.2) | 39 (5.7) | 21 (7.3) | .32 |
| Fall in the past 12 mo (ref. no), n (%) | 403 (41.4) | 280 (40.7) | 123 (43.0) | .51 |
| Diseases, n (%) | | | | |
| Congestive heart failure (ref. no) | 185 (19.0) | 143 (20.8) | 42 (14.7) | .03 |
| Peripheral vascular disease (ref. no) | 187 (19.2) | 139 (20.2) | 48 (16.8) | .22 |
| Myocardial infarction (ref. no) | 106 (10.9) | 80 (11.6) | 26 (9.1) | .25 |
| Stroke (no hemiplegia) (ref. no) | 130 (13.3) | 98 (14.2) | 32 (11.2) | .20 |
| Epilepsy (ref. no) | 44 (4.5) | 28 (4.1) | 16 (5.6) | .30 |
| Diabetes (ref. no) | 147 (15.1) | 112 (16.3) | 35 (12.2) | .11 |
| Chronic lung disease (ref. no) | 109 (11.2) | 82 (11.9) | 27 (9.4) | .26 |
| Peptic ulcer (ref. no) | 54 (5.5) | 38 (5.5) | 16 (5.6) | .96 |
| Dementia (ref. no) | 408 (41.9) | 272 (39.5) | 136 (47.6) | .02 |
| Depression (ref. no or don't know) | 325 (33.4) | 237 (34.4) | 88 (30.8) | .27 |
| Psychiatric disease, excluding depression (ref. no) | 184 (18.9) | 118 (17.1) | 66 (23.1) | .03 |
| Drug prescriptions, n (%) | | | | |
| Antithrombotic agents (ref. no) | 489 (50.2) | 369 (53.6) | 120 (42.0) | <.001 |
| Anxiolytics (ref. no) | 421 (43.2) | 344 (50.0) | 77 (26.9) | <.001 |
| Antidepressants (ref. no) | 420 (43.1) | 306 (44.5) | 114 (39.9) | .19 |
| Antipsychotics (ref. no) | 258 (26.5) | 217 (31.5) | 41 (14.3) | <.001 |
| Proton pump inhibitors (ref. no) | 376 (38.6) | 352 (51.2) | 24 (8.4) | <.001 |

ADL, activities of daily living.

^aComparison between residents with PIDP and residents without PIDP.^bMissing data for 1 resident.^cMissing data for 31 residents.

these drugs was associated with gender but not with comorbidities (Table 6). The final multilevel model confirmed these results. The estimated inter-NH variance of 0.23 was significant in the empty model and did not decrease (variance = 0.23) after resident variables were added, which means that inter-NH variability was not explained by the individual composition of the NH. It was reduced to 0.18 in the final adjusted model (full model; –21.7% compared with the empty model), when the variable “special care unit” was introduced, so that this factor explained almost one-third (0.23–0.16/0.23 = 30.4%) of the residual inter-NH variation. The likelihood of the prescription of drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to the Larocche list²² was significantly lower when an NH had a special care unit (OR 0.63; 95% CI 0.43–0.91).

Discussion

This study showed that the likelihood of PIDP was not related to NH characteristics, except for access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit. Prescribing drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio was less frequent in patients living in an NH with a special care unit.

To the best of our knowledge, few studies have investigated structural and organizational characteristics of NHs on the quality of drug prescribing, irrespective of the individual characteristics of

residents. Moreover, these studies focused on specific drug classes, such as neuroleptics.^{36,37} In our study, we expected that the number of general practitioners prescribing in the NH would increase the number of PIDPs, whereas the presence of a pharmacy for internal usage would have a protective effect. Actually, we observed that living in a NH with a special care unit is significantly associated with the prescription of drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio. Residents requiring psychiatric advice are more likely to be treated with psychotropic drugs, most of which are inappropriate for the elderly (eg, long half-life benzodiazepines). For a resident living in an NH, the ease of access to psychiatric advice and a potential hospitalization in a psychiatric unit could explain the increase in PIDPs. We also expected that the reevaluation of drug prescriptions since the admission into the NH would result in a decreased likelihood of PIDP. However, we found the opposite. The variable “reevaluation of drug prescriptions” only concerned the reevaluation after the admission of the resident to the NH. Considering the fact that the median length of stay for residents in the NH is 2.75 years and that 20% of residents are institutionalized less than 1 year,³⁸ the reevaluation had to have been performed well in advance, at the start of the study, for most residents.

Age, number of drugs prescribed, and number of comorbidities are well known to be associated with an increased likelihood of PIDP.³⁹ Cognitive impairment has been shown to reduce the risk for inappropriate medication use in some studies^{15,40} and to increase in

850.e5

C. Cool et al. / JAMDA 15 (2014) 850.e1–850.e9

Table 2

Nursing Home Characteristics (Level 2) and Comparison Between Residents With Potentially Inappropriate Drug Prescribing (PIDP) and Residents Without PIDP

| Nursing Home Characteristics | Nursing Homes, n = 175 | Residents, n = 974 | | P Value ^a |
|--|------------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|
| | | With PIDP, n = 688 | Without PIDP, n = 286 | |
| Ownership status, n (%) | | | | .82 |
| Public | 85 (48.6) | 347 (50.4) | 142 (49.7) | |
| Private, nonprofit and for profit | 90 (51.4) | 341 (49.6) | 144 (50.4) | |
| Geographic location, n (%) | | | | .48 |
| Rural (<2000 inhabitants) | 63 (36.0) | 224 (32.6) | 103 (36.0) | |
| Semirural (2000–9999 inhabitants) | 46 (26.3) | 198 (28.8) | 73 (25.5) | |
| Urban (>9999 inhabitants) | 66 (37.7) | 266 (38.7) | 110 (38.5) | |
| Comprehensive geriatric care network, n (%) | | | | .22 |
| No | 112 (64.0) | 459 (66.7) | 179 (62.6) | |
| Yes | 63 (36.0) | 229 (33.3) | 107 (37.4) | |
| Special care unit, n (%) | | | | .04 |
| No | 111 (63.4) | 444 (64.5) | 164 (57.3) | |
| Yes | 64 (36.6) | 244 (35.5) | 122 (42.7) | |
| Pharmacy for internal usage, n (%) | | | | .07 |
| No | 144 (82.3) | 535 (77.8) | 237 (82.9) | |
| Yes | 31 (17.7) | 153 (22.2) | 49 (17.1) | |
| Computerized medical charts, n (%) | | | | .83 |
| No | 33 (18.9) | 133 (19.3) | 57 (19.9) | |
| Yes | 142 (81.1) | 555 (80.7) | 229 (80.1) | |
| Drug formulary used by general practitioners, n (%) | | | | .36 |
| No | 125 (71.4) | 468 (68.0) | 203 (71.0) | |
| Yes | 50 (28.6) | 220 (32.0) | 83 (29.0) | |
| General practitioners per 100 nursing home beds, mean [SD] | 19.4 [12.3] | 18.5 [11.6] | 18.6 [11.9] | .83 |
| Training of coordinating physician | | | | .99 |
| High | 102 (58.3) | 434 (63.1) | 180 (62.9) | |
| Intermediate | 52 (29.7) | 186 (27.0) | 78 (27.3) | |
| Low | 21 (12.0) | 68 (9.9) | 28 (9.8) | |
| Access to geriatric advice and/or to hospitalization in a geriatric unit | | | | .65 |
| None or difficult | 23 (13.1) | 94 (13.7) | 36 (12.6) | |
| Very easy or easy | 152 (86.7) | 594 (86.3) | 250 (87.4) | |
| Access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit | | | | .06 |
| None or difficult | 69 (39.4) | 273 (39.7) | 132 (46.2) | |
| Very easy or easy | 106 (60.6) | 415 (60.3) | 154 (53.9) | |

^aComparison between residents with PIDP and residents without PIDP.

others.^{41,42} In our study, residents with dementia were less likely to have PIDP than those without. In the United States, after a warning from the Food and Drug Administration concerning the risk of an increased mortality, 39% of NHs reported that they had reduced their consumption of neuroleptics in patients with dementia.⁴³ In our

study, the prevalence of neuroleptic prescribing was shown to be high and that these drugs contributed to PIDP. During the past 5 years, the French HAS has launched a national program (AMI-Alzheimer program) to reduce neuroleptic prescribing.⁴⁴ The decreased likelihood of PIDP in patients with dementia could be partly due to the implementation of these guidelines, even if the use of these drugs in the elderly decreased in France between 2003 and 2011, particularly in patients with dementia.⁴⁵ Furthermore, patients with dementia are usually benefiting from a specialized medical follow-up, which results in some caution for prescribing. These patients generally do not complain, which may limit the number of drugs prescribed, such as analgesics,²⁷ and consequently the likelihood of PIDP.

The main classes involved in PIDP were related to the nervous system (ie, long half-life benzodiazepines and neuroleptics), the alimentary tract and metabolism (ie, PPIs), and the cardiovascular system (ie, cerebral vasodilators), as observed in previous studies.^{46,47} Despite the fact that long half-life benzodiazepines predispose the elderly to adverse events, such as falls,^{48,49} they were frequently reported in our study. Long half-life benzodiazepines were the main drugs prescribed among those with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to the Laroche list,²³ and women were more likely to be exposed than men. Cerebral vasodilators (eg, ergot derivatives, *Ginkgo biloba*, naftidrofuryl, nicergoline, piribedil) accounted for 5.9% of all prescriptions. In fact, several studies have found that these drugs are widely prescribed to the elderly in France without any pharmacological evidence.⁵⁰ Use of PPIs has clear benefits in the treatment of upper gastrointestinal tract disorders and in conditions of increased acid secretion. They are widely used, particularly in the elderly, and among those taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).²⁸ The elderly are often prescribed off-label PPIs for

Table 3

Prevalence of Potentially Inappropriate Drug Prescribing (PIDP) and Other Potential Drug-Related Problems Among Residents

| Potential drug-related problems | Residents, n = 974 |
|---|--------------------|
| Primary outcome measure, n (%) | 688 (70.6) |
| Drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio | 656 (65.3) |
| According to the Laroche list ²² | 210 (21.6) |
| According to clinical and biological patients' data | 569 (58.2) |
| Drug with questionable efficacy according to the Laroche list ²² | 58 (5.9) |
| Absolute contraindication | 48 (4.9) |
| Significant drug-drug interaction | 44 (4.5) |
| Other potential drug-related problems, n (%) | |
| Drug with questionable efficacy (except those in the Laroche list ²²) | 151 (13.9) |
| Presence of untreated condition ^a | 778 (79.9) |
| A drug should be added to have an optimum treatment | 80 (8.2) |
| The same drug prescribed twice or more | 36 (3.7) |
| Concomitant prescription of psychotropic drugs: ≥3 | 221 (22.7) |
| ≥2 antipsychotics | 70 (7.2) |
| ≥2 benzodiazepines | 14 (1.4) |
| ≥2 anxiolytic benzodiazepines | 12 (1.2) |
| ≥2 hypnotic benzodiazepines | 3 (0.3) |
| ≥2 antidépresseurs ou plus | 13 (1.3) |
| Concomitant prescription of diuretics: ≥2 | 38 (3.9) |
| Concomitant prescription of antihypertensive drugs: ≥4 | 43 (4.4) |

^aMainly represented by no prescription of vitamin D.

C. Cool et al. / JAMDA 15 (2014) 850.e1–850.e9

850.e6

Table 4

Most Frequent Inappropriate Drugs Prescribed According to Each Component of Potentially Inappropriate Drug Prescribing (PIDP) (n = 974)

| Components of PIDP | Drug Class | Drug | Residents, n (%) |
|---|--|---|------------------|
| Drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to the Laroche list ²² | Anxiolytics | | 210 (21.6) |
| | | Bromazepam | 158 (16.2) |
| | | Hydroxyzine | 59 (6.1) |
| | | Praxepam | 43 (4.4) |
| | | Meprobamate, combinations | 31 (3.2) |
| | Hypnotics and sedatives | Potassium chlorazepate | 16 (1.6) |
| | | | 11 (1.1) |
| | | Potassium chlorazepate + acepromazine + aceprometazine | 14 (1.4) |
| | | | 11 (1.1) |
| | | | 569 (58.2) |
| Drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to clinical and biological patients' data Not recommended ^{31a–32} | Neuroleptics ^a | | 562 (57.7) |
| | | Risperidone | 137 (14.1) |
| | | Tiapride | 40 (4.1) |
| | | Haloperidol | 31 (3.2) |
| | | Glyceryl trinitrate | 28 (2.9) |
| | Organic nitrates | | 71 (7.3) |
| | | Meprobamate | 64 (6.6) |
| | Carbamates (all) | | 42 (4.3) |
| | | Paracetamol, effervescent form | 22 (2.3) |
| | Analgesics and antipyretics | Paracetamol, combinations with psycholeptics | 15 (1.5) |
| | | Allopurinol | 28 (2.9) |
| | Preparations inhibiting uric acid production | Strontium ranelate | 20 (2.1) |
| | Drugs affecting bone structure and mineralization | Verapamil | 16 (1.6) |
| | Selective calcium channel blockers with direct cardiac effects | | |
| Vasodilators used in cardiac diseases | Vasodilators used in cardiac diseases | Nicorandil | 8 (0.8) |
| | | | 306 (31.4) |
| | Proton pump inhibitors (all) | | 283 (29.1) |
| | | Omeprazole | 62 (6.4) |
| | Antiepileptics | Lansoprazole | 47 (4.8) |
| | | Clonazepam | 32 (3.3) |
| | Antidementia drugs | | 58 (5.9) |
| | | Ginkgo biloba | 25 (2.6) |
| | Peripheral vasodilators | | 24 (2.5) |
| | | Naftidrofuryl | 15 (1.5) |
| Absolute contraindication ^{30,31} Severe hepatic disease | Benzodiazepine-related drugs (all) | Vinburnine | 4 (0.4) |
| | | | 48 (4.9) |
| | HMG-CoA reductase inhibitors (all) | | 9 (0.9) |
| | | Zopiclone | 5 (0.5) |
| | HMG-CoA reductase inhibitors (all) | Zolpidem | 4 (0.4) |
| | | | 1 (0.1) |
| | NSAIDs (all) | Atorvastatin | 3 (0.3) |
| | | Simvastatin | 2 (0.2) |
| | Agents acting on the renin-angiotensin system (all) | | 1 (0.1) |
| | | Diclofenac | 9 (0.9) |
| Significant drug-drug interactions ^{30,31} | Proton pump inhibitors with antiplatelet agent | Celecoxib | 2 (0.2) |
| | | | 1 (0.1) |
| | Proton pump inhibitors with antiplatelet agent | Perindopril and diuretics | 1 (0.1) |
| | | Olmesartan, medoxomil and diuretics | 1 (0.1) |
| | Proton pump inhibitors with antiplatelet agent | | 44 (4.5) |
| | | Esomeprazole with clopidogrel, or lansoprazole with clopidogrel | 18 (1.8) |

NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

^aNot recommended if resident has neither psychiatric disease nor aggressive behavior.^bNot recommended if resident has congestive heart failure or myocardial infarction.

unclear indications and for long periods⁵¹; however, several studies have reported an association between PPI prescribing and pneumonia^{52,53} or fractures.⁵⁴ In the IQUARE study, 13.5% of PPI users had a peptic ulcer and/or took NSAIDs.²⁸ In our analysis, PPI prescribing was considered as potentially inappropriate in the context of off-label use. Drug-drug interactions were mainly represented by those involving PPIs (ie, esomeprazole, lansoprazole) with an antiplatelet agent (ie, clopidogrel), and dopamine with dopamine antagonists. A pharmacological interaction between clopidogrel and some PPIs has

been proposed based on mutual CYP450-dependent metabolism, but the influence on clinical outcomes has been conflicting and reported from nonrandomized observational studies. Despite this inconsistency, a clinically important interaction cannot be definitively excluded, particularly among patients with higher overall cardiovascular risk⁵⁵; therefore, it has been considered as a PIDP in this study.

In our study, the prevalence of the PIDP is higher than usually found in the literature in Europe and the United States.^{16,18} The Laroche list²² is a French update of the Beers criteria.²⁰ Studies using the

850.e7

C. Cool et al. / JAMDA 15 (2014) 850.e1–850.e9

Table 5

Resident and Nursing Home Characteristics Associated With Potentially Inappropriate Drug Prescribing (PIDP): Multivariable Logistic Regression

| | Multilevel Logistic Regression ^a | | Fixed Effects Logistic Regression ^b | | |
|--|---|------------------|--|-----------|---------|
| | Model 1 (Empty Model) | | Final Adjusted Model ^c | | |
| | | | OR | 95% CI | P Value |
| Fixed effects | | | | | |
| Resident characteristics | | | | | |
| Age, y ^d | | | 1.02 | 1.01–1.03 | .04 |
| Gender | | | 1 | | .99 |
| Men | | | 0.99 | 0.72–1.39 | |
| Women | | | | | |
| Dementia | | | 1 | | .02 |
| No | | | 0.70 | 0.53–0.94 | |
| Yes | | | | | |
| Charlson Comorbidity Index | | | 1 | | .01 |
| 0 | | | 1.22 | 0.85–1.74 | |
| 1 | | | 1.72 | 1.23–2.41 | |
| ≥2 | | | | | |
| Reevaluation of drug prescriptions | | | 1 | | .02 |
| No or don't know | | | 1.45 | 1.07–1.96 | |
| Yes | | | | | |
| Nursing home characteristics | | | | | |
| Comprehensive geriatric care network | | | 1 | | .08 |
| No | | | 0.77 | 0.57–1.03 | |
| Yes | | | | | |
| Access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit | | | 1 | | .04 |
| None or difficult | | | 1.36 | 1.02–1.82 | |
| Very easy or easy | | | | | |
| Random Effect | Variance | P Value | — | — | — |
| Nursing home | 7.82 e ⁻¹⁰ | .99 ^e | — | — | — |

ADL, activities of daily living; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

^aMultilevel models with level 1 (residents, n = 973) and level 2 (nursing homes, n = 175).^bFixed effects logistic regression (n = 973 residents).^cMultivariate analysis initially including the following variables: resident characteristics: age, gender, Charlson Comorbidity Index, dementia, ADL, reevaluation of drug prescriptions, nursing home characteristics: comprehensive geriatric care network, special care unit, pharmacy for internal usage, access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit.^dMissing data for 1 resident.^eNo random effect (variance not significantly different from zero).**Table 6**

Resident and Nursing Home Characteristics Associated With the Prescription of Drugs With an Unfavorable Benefit-to-Risk Ratio According to the Laroche List: Multilevel Logistic Regression

| Fixed effects | Multilevel Models ^a | | | | | | |
|--|--------------------------------|----------------------|-----------|---------|--|-----------|---------|
| | Model 1 (Empty Model) | Model 2 ^b | | | Final Adjusted Model ^c (Full Model) | | |
| | | OR | 95% CI | P Value | OR | 95% CI | P Value |
| Resident characteristics (level 1) | | | | | | | |
| Age, y ^d | | 0.98 | 0.96–0.99 | .04 | 0.98 | 0.96–0.99 | .05 |
| Gender | | | | <.001 | | | <.001 |
| Men | | 1 | — | | 1 | — | |
| Women | | 2.33 | 1.54–3.51 | | 2.32 | 1.54–3.50 | |
| Dementia | | | | <.001 | | | <.001 |
| No | | 1 | — | | 1 | — | |
| Yes | | 0.48 | 0.34–0.68 | | 0.50 | 0.35–0.71 | |
| Charlson Comorbidity Index | | | | .51 | | | .52 |
| 0 | | 1 | — | | 1 | — | |
| 1 | | 1.25 | 0.81–1.93 | | 1.25 | 0.81–1.92 | |
| ≥2 | | 1.23 | 0.82–1.84 | | 1.23 | 0.82–1.84 | |
| Nursing home characteristics (level 2) | | | | | | | |
| Special care unit | | | | | | | .02 |
| No | | | | | 1 | — | |
| Yes | | | | | 0.63 | 0.43–0.91 | |
| Random Effect | Variance | P Value | | | Variance | Variance | |
| Nursing home | 0.23 | .03 ^e | | | 0.23 | 0.18 | |

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

^aMultilevel models with level 1 (residents, n = 973) and level 2 (nursing homes, n = 175).^bModel including only resident characteristics (n = 973).^cMultivariate analysis initially including the following factors: resident characteristics: age, gender, Charlson Comorbidity Index, dementia, special care unit, nursing home characteristics: comprehensive geriatric care network, geographic location, pharmacy for internal usage, access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit, access to geriatric advice and/or to hospitalization in a geriatric unit.^dMissing data for 1 resident.^eVariance significantly different from zero.

Beers criteria²⁰ reported prevalence rates of PIDPs ranging from 12% to 50% among NH residents.^{15–18} Prescriptions with at least 1 drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to the Laroche list²² represented 21.6% of prescriptions in our study, which is similar to the prevalence reported in the literature.

Our study has several strengths. First, we used the Laroche list²² as a criterion to define PIDP. This list has been developed for elderly patients at the age of 75 years and older²² and according to drugs available in France. Second, we included NHs of all geographic locations (rural, semirural, and urban) and demographic characteristics of NH residents are comparable to those of national surveys conducted by the French Ministry of Health in 2011.³⁶ Finally, the large sample analyzed and the fact that the IQUARE study is not focused on drug prescribing, make this work an innovative pharmacoepidemiological approach.

Some limitations are acknowledged. First, the cross-sectional study design does not allow for establishing a causal relationship between PIDP in NHs and studied variables. Moreover, the duration of drug prescription was not available. Although occasional drug use may constitute a bias, previous studies have shown that inappropriate medication use remains in the long-term for most older people.⁴¹ Second, in the IQUARE study, NHs were included on a voluntary basis. Therefore, it may have resulted in a selection bias, favoring the participation of NHs with medical staff more aware of the importance of medical research. Finally, the definition of our primary outcome measure may have resulted in underestimating the prevalence of PIDP. When there was a lack of information on the indication of the different drugs prescribed, prescriptions were not classified as potentially inappropriate, considering that there may have been specific medical conditions justifying the prescription of some drugs. Moreover, our primary outcome measure focused on drugs that are being used, rather than underused. It does not provide a complete assessment of potentially inappropriate prescribing of drug therapy. Previous work has highlighted the importance of viewing potentially inappropriate prescribing by taking into account underprescribing of beneficial therapies.²¹

Conclusion

This study provides the first multilevel findings of prescribing drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio among NH residents in France. Structural and organizational factors in NHs would be easier to change than individual characteristics of residents. Gaining a better understanding of the factors influencing PIDP can help to determine the interventions that should be implemented.

Acknowledgments

We thank all the people who rendered this research possible, particularly coordinating physicians, coordinating nurses, and directors of participating nursing homes. We also thank the helpful participation of Flavie Boyé, PharmD, Fiona Chautant, PharmD, Laurie Boccanfuso, PharmD, and Audrey Bigot, who conducted the Drug Utilization Review. The contributors received no financial compensation. We acknowledge Paul McCambridge for editing the final version of the manuscript.

References


- Rolland Y, Aquino J-P, Andrieu S, et al. Identification of the main domains for quality of care and clinical research in nursing homes. *J Nutr Health Aging* 2011;15:410–424.
- Roth MT, Ivey JL. Self-reported medication use in community-residing older adults: A pilot study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3:196–204.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: Results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716–2724.
- Gurwitz JH, Field TS, Judge J, et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med* 2005;118:251–258.
- Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4:36–41.
- Tjia J, Gurwitz JH, Briesacher BA. Challenge of changing nursing home prescribing culture. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:37–46.
- Bronskill SE, Gill SS, Paterson JM, et al. Exploring variation in rates of polypharmacy across long term care homes. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:309.e15–309.e21.
- Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: Critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:1172–1181.
- Cherubini A, Eusebi P, Dell'Aquila G, et al. Predictors of hospitalization in Italian nursing home residents: The U.L.I.S.S.E. project. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:84.e5–84.e10.
- Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007;370:185–191.
- Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: Addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010;170:1648–1654.
- Spinewine A, Schumacher KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: How well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007;370:173–184.
- O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: Need for new criteria. *Age Ageing* 2008;37:138–141.
- Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria-based review. *Ann Pharmacother* 2000;34:338–346.
- Dhall J, Larrat EP, Lapane KL. Use of potentially inappropriate drugs in nursing homes. *Pharmacotherapy* 2002;22:88–96.
- Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, Lyles A. Potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents: Their scope and associated resident and facility characteristics. *Health Serv Res* 2004;39:1257–1276.
- Briesacher B, Limcangco R, Simoni-Wastila L, et al. Evaluation of nationally mandated drug use reviews to improve patient safety in nursing homes: A natural experiment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:991–996.
- Zuckerman IH, Hernandez JJ, Gruber-Baldini AL, et al. Potentially inappropriate prescribing before and after nursing home admission among patients with and without dementia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3:246–254.
- Hosia-Randell HMV, Muurinen SM, Pitkälä KH. Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: A cross-sectional study. *Drugs Aging* 2008;25:683–692.
- Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991;151:1825–1832.
- O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *Eur Geriatr Med* 2010;1:45–51.
- Laroche M-L, Charnes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:725–731.
- Hanlon JT, Fillenbaum GG, Kuchibhatla M, et al. Impact of inappropriate drug use on mortality and functional status in representative community dwelling elders. *Med Care* 2002;40:166–176.
- Keely JL. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Pharmacist scope of practice. *Ann Intern Med* 2002;136:79–85.
- De Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, et al. A multicentric individually-tailored controlled trial of education and professional support to nursing home staff: Research protocol and baseline data of the IQUARE study. *J Nutr Health Aging* 2013;17:173–178.
- De Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, et al. Indicators of benzodiazepine use in nursing home residents in France: A cross-sectional study. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:29–33.
- De Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, Rolland Y. Potential underuse of analgesics for recognized pain in nursing home residents with dementia: A cross-sectional study. *Pain* 2013;154:2427–2431.
- De Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, et al. Prevalence and associations of the use of proton-pump inhibitors in nursing homes: A cross-sectional study. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:265–269.
- World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Available at: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed January 29, 2014.
- Ministère des affaires sociales et de la santé. Base de données publique des médicaments. Available at: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Accessed December 13, 2013.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: <http://ansm.sante.fr/>. Accessed December 13, 2013.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandations de bonnes pratiques cliniques chez les personnes âgées. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/

850.e9

C. Cool et al. / JAMDA 15 (2014) 850.e1–850.e9

- fr/recherche?portlet=c_39085&text=personnes+%C3%A2g%C3%A9s&opSear ch=5&lang=fr&FACET_TYPE=guidelines. Accessed December 13, 2013.
33. Hox JJ. *Applied Multilevel Analysis*. Amsterdam, The Netherlands: TT-Publikaties; 1995.
 34. Hosmer J, David W, Lemeshow S, Sturdivant RX. Model-Building Strategies and Methods for Logistic Regression. In: *Applied Logistic Regression*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2013:89–151. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118548387.ch4/summary>. Accessed September 13, 2014.
 35. Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, Lemeshow S. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Stat Med* 1997;16:965–980.
 36. Hughes CM, Lapane KL, Mor V. Influence of facility characteristics on use of antipsychotic medications in nursing homes. *Med Care* 2000;38:1164–1173.
 37. Rochon PA, Stukel TA, Bronskill SE, et al. Variation in nursing home antipsychotic prescribing rates. *Arch Intern Med* 2007;167:676–683.
 38. Rolland Y, Abellan van Kan G, Hermabessiere S, et al. Descriptive study of nursing home residents from the REHPA network. *J Nutr Health Aging* 2009;13:679–683.
 39. Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, et al. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med* 2005;165:68–74.
 40. Chiang L, Hirsch SH, Reuben DB. Predictors of medication prescription in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc* 2000;1:97–102.
 41. Hanlon JT, Schmader KE, Boulton C, et al. Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:26–34.
 42. Lang PO, Vogt-Ferrier N, Hasso Y, et al. Interdisciplinary geriatric and psychiatric care reduces potentially inappropriate prescribing in the hospital: Interventional study in 150 acutely ill elderly patients with mental and somatic comorbid conditions. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:406.e1–406.e7.
 43. Lester P, Kohn I, Stefanacci RG, Feuerman M. Antipsychotic drug use since the FDA black box warning: Survey of nursing home policies. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:573–577.
 44. Haute Autorité de Santé. Programme AMI-ALZHEIMER: Alerte et Maitrise de l'atrogénie des Neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/v18_brochure-ami_alzheimer.pdf. Accessed September 12, 2014.
 45. Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, et al. Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Impact of national safety warnings. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:95–104.
 46. Brulhart ML, Wermeille JP. Multidisciplinary medication review: Evaluation of a pharmaceutical care model for nursing homes. *Int J Clin Pharm* 2011;33:549–557.
 47. Montafruc F, Gardette V, Cantet C, et al. Potentially inappropriate medication use among patients with Alzheimer disease in the REALFR cohort: Be aware of atropinic and benzodiazepine drugs! *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1589–1597.
 48. Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: A review of the evidence. *CNS Drugs* 2003;17:825–837.
 49. Allain H, Bentue-Ferrer D, Polard E, et al. Postural instability and consequent falls and hip fractures associated with use of hypnotics in the elderly: A comparative review. *Drugs Aging* 2005;22:749–765.
 50. Bouvenot G. Consumption and prescription of "cerebral vasodilators" in community AFSSAPS. Available at: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5f7c8b4942b1fc927ad7d2b1f13dd7.pdf. Accessed February 14, 2014.
 51. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2011;56:931–950.
 52. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009;301:2120–2128.
 53. Van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JNO, Bronkhorst EM, et al. Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: A systematic literature review. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:344–354.
 54. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the anti-fracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med* 2011;171:998–1004.
 55. Scott SA, Owusu Obeng A, Hulot J-S. Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10:175–189.
 56. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques. Enquête auprès des établissements d'hébergement pour personnes âgées en 2011 (EHPA 2011, DREES) - Premières données - juillet 2013. Available at: http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/ehpa2011_premiers_resultats_juillet_2013.pdf. Accessed September 13, 2014.


7. Communications affichées



Potentially inappropriate drug prescribing and associated factors in Nursing Homes

C. Cool^{1,2}, C. Lebaudy³, L. Rouch³, Y. Rolland^{1,4}, P. Cestac^{1,3}, M. Lapeyre-Mestre^{1,2}

¹ University of Toulouse III, UMR INSERM 1027, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France.
² Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse (CHU de Toulouse), 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France.
³ Pôle Pharmacie, CHU de Toulouse, 170 avenue de Casselardit, 31300 Toulouse, France.
⁴ Gériatopôle de Toulouse, Institut du Vieillessement, CHU de Toulouse, 170 avenue de Casselardit, 31300 Toulouse, France.



Hôpitaux de Toulouse

BACKGROUND

Improving the quality of drug prescribing is an important challenge for the nursing homes (NHs). Older people residing in NHs suffer from numerous comorbidities and functional decline. Hence, polypharmacy is more frequent in NH residents than in the community-dwelling elderly. Polypharmacy increases the risk of Potentially Inappropriate Drug Prescribing (PIDP) and drug interactions, which may lead to Adverse Drug Events (ADEs), such as falls and hospitalization.

PURPOSE

To identify PIDP in NH residents and to investigate subject-related, and NH structural and organizational factors associated to PIDP.

MATERIALS AND METHODS

- **Design:** cross-sectional study.
- **Setting:** 175 NHs in Midi-Pyrénées region, South-Western France.
- **Participants:** 974 subjects randomly selected from the 6275 NH residents participating in the IQUARE study.
- **Baseline data collection:** between May and July 2011.
- **Exposure:** patients with PIDP.
- **Main outcome and measures:** the primary outcome (PIDP) was defined using a specific indicator, based on the Summary of Product Characteristics and the Laroche list, and taking into account all available clinical data.

PIDP was defined by the presence of at least one of the following criteria:

- ✓ Drug with unfavorable benefit-to-risk ratio
- ✓ Drug with questionable efficacy according to the Laroche list
- ✓ Absolute contraindication
- ✓ Significant drug-drug interaction

- **Drug Utilization review (DUR):** determining our primary endpoint required a comprehensive DUR of residents' drug prescriptions. DUR was conducted by 9 experienced pharmacists.
- **Associated factors were identified using multivariable logistic regression models.**

RESIDENT CHARACTERISTICS

- **Age, mean (SD), years:** 85.8 (8.4)
- **Women, No. (%):** 700 (71.9%)
- **Diagnosis of Dementia, No. (%):** 408 (41.9%)
- **Autonomy for Basic Activities of Daily Living, No. (%):** 292 (30%)
- **Charlson Comorbidity Index, median [interquartile range]:** 1 [0-3]
- **Number of drugs prescribed, mean (sd):** 8.1 (3.4)

POTENTIALLY INAPPROPRIATE DRUG PRESCRIBING (PIDP)

Residents with PIDP, No. (%): 688 (70.6%)

| | Residents n=974 |
|--|--------------------|
| Potentially Inappropriate Drug Prescribing (PIDP) | |
| Drug with unfavourable benefit-to-risk ratio, No. (%) | 656 (65.3) |
| According to the Laroche list, No. (%) | 210 (21.6) |
| According to clinical and biological patients' data, No. (%) | 569 (58.2) |
| Drug with questionable efficacy according to the Laroche list, No. (%) | 58 (5.9) |
| Absolute contraindication, No. (%) | 48 (4.9) |
| Significant drug-drug interaction, No. (%) | 44 (4.5) |

The most involved classes in PIDP according to the ATC system

- Long half-life benzodiazepines □ Neuroleptics
- Proton pump inhibitors □ Cerebral vasodilators

RESIDENTS WITH PIDP versus RESIDENTS WITH NO PIDP (n = 973)

| | Multivariable logistic regression Adjusted estimate | |
|--|---|--------------------|
| | OR | 95% CI P value |
| Resident characteristics | | |
| Age, (years) | 1.02 | 1.00-1.04 0.036 |
| Gender | | 0.996 |
| Men | 1 | |
| Women | 0.99 | 0.72-1.39 |
| Dementia | | 0.015 |
| No | 1 | |
| Yes | 0.7 | 0.53-0.94 |
| Charlson Comorbidity Index | | 0.006 |
| 0 | 1 | |
| 1 | 1.22 | 0.85-1.74 |
| ≥ 2 | 1.72 | 1.23-2.41 |
| Re-evaluation of drug prescribing since the entry | | 0.018 |
| No or don't know | 1 | |
| Yes | 1.45 | 1.07-1.96 |
| Nursing home characteristic | | |
| Comprehensive geriatric care network | | 0.08 |
| No | 1 | |
| Yes | 0.77 | 0.57-1.03 |
| Access to psychiatric advice and/or to hospitalization in psychiatric unit | | 0.036 |
| None or difficult | 1 | |
| Very easy or easy | 1.36 | 1.02-1.82 |

| Factors significantly associated with PIDP | Higher likelihood of PIDP | Lower likelihood of PIDP |
|--|---------------------------------|--------------------------------|
| Age | X | |
| Charlson Comorbidity Index | X | |
| Re-evaluation of drug prescribing since the entry | X | |
| Dementia | | X |
| Access to psychiatric advice and/or to hospitalization in psychiatric unit | X | |

RESULTS

RESIDENT SELECTION : FLOWCHART

The IQUARE study
n=6275 residents

↓
EXCLUSION

3 residents
without drug
prescription

Available
drug prescriptions
n=6272 residents

↓

Random selection
n=1000 residents

↓

26 residents
at end of life

↓
EXCLUSION


Study sample
n=974 residents

DISCUSSION-CONCLUSION

Our work suggests that access to psychiatric advice and/or to hospitalization in psychiatric unit is associated with an increased likelihood of PIDP.

Gaining a better understanding on factors influencing PIDP can help to determine what interventions should be implemented.

Abstract number : PM1-140 19^{ème} Congrès de Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique, 22-24 Avril 2014, Poitiers, France



Contact the author

Inappropriate drug prescriptions and associated factors in Nursing Homes

C. Cool^{1,2}, C. Lebaudy¹, L. Rouch¹, Y. Rolland^{1,4}, M. Lapeyre-Mestre^{1,2}, P. Cestac^{1,3}.

¹University of Toulouse III, UMR INSERM 1027, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France.
²Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse (CHU de Toulouse), 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France.
³Pôle Pharmacie, CHU de Toulouse, 170 avenue de Casselardit, 31300 Toulouse, France.
⁴Gérontopôle de Toulouse, Institut du Vieillessement, CHU de Toulouse, 170 avenue de Casselardit, 31300 Toulouse, France.

BACKGROUND

Older people residing in Nursing Homes (NHs) are often suffering from numerous comorbidities and cognitive and functional decline. Polypharmacy is frequent in this population, increasing the risk of potentially inappropriate drug prescribing (PIDP), which leads to adverse drug events such as falls and hospitalization.

We hypothesized that PIDP should be associated to individual characteristics, but also to NH structural and organizational factors.

PURPOSE

To identify PIDP in NH residents and to investigate subject-related, and NH structural and organizational factors associated to this PIDP.

MATERIALS AND METHODS

Design: cross-sectional study.

Setting: 175 NHs in Midi-Pyrénées region, South-Western France.

Participants: 974 subjects randomly selected from the 6275 NH residents participating in the IQUARE study.

Baseline data collection: between May and July 2011.

Exposure: patients with PIDP.

Main outcome and measures: The primary outcome (PIDP) was defined using a specific indicator, based on the Summary of Product Characteristics, on the Laroche's list, and on residents' clinical data.

PIDP was defined by the presence of at least one of the following criteria:

- ✓ Drug with unfavorable benefit-to-risk ratio
- ✓ Drug with questionable efficacy according to the Laroche's list
- ✓ Absolute contraindication
- ✓ Significant drug-drug interaction

Drug Utilization review (DUR): determining our primary endpoint required a comprehensive DUR of residents' drug prescriptions. DUR was conducted by 9 experienced pharmacists.

Associated factors were identified using multivariable logistic regression models.

RESIDENT CHARACTERISTICS

Age, mean (SD), years: **85.8 (8.4)**
 Women, No. (%): **700 (71.9%)**

Diagnosis of Dementia, No. (%): **408 (41.9%)**
 Autonomy for Basic Activities of Daily Living, No. (%): **292 (30%)**
 Charlson Comorbidity Index, median [interquartile range]: **1 [0-3]**

Number of drugs prescribed, mean (sd): **8.1 (3.4)**

POTENTIALLY INAPPROPRIATE DRUG PRESCRIBING (PIDP)

Residents with PIDP, No. (%): **688 (70.6%)**

| | Residents n=974 |
|--|--------------------|
| Potentially Inappropriate Drug Prescribing (PIDP) | |
| Drug with unfavourable benefit-to-risk ratio, No. (%) | 656 (65.3) |
| According to the Laroche's list, No. (%) | 210 (21.6) |
| According to clinical and biological patients' data, No. (%) | 569 (58.2) |
| Drug with questionable efficacy according to the Laroche's list, No. (%) | 58 (5.9) |
| Absolute contraindication, No. (%) | 48 (4.9) |
| Significant drug-drug interaction, No. (%) | 44 (4.5) |

The most involved classes in PIDP according to the ATC system

Long half-life benzodiazepines Neuroleptics
 Proton pump inhibitors Cerebral vasodilators

RESIDENTS WITH PIDP versus RESIDENTS WITH NO PIDP (n = 973)

| | Multivariable logistic regression Adjusted estimate | | |
|---|---|-----------|---------|
| | OR | 95% CI | P value |
| Resident characteristics | | | |
| Age, (years) | 1.02 | 1.00-1.04 | 0.036 |
| Gender | | | 0.996 |
| Men | 1 | | |
| Women | 0.99 | 0.72-1.39 | |
| Dementia | | | 0.015 |
| No | 1 | - | |
| Yes | 0.7 | 0.53-0.94 | |
| Charlson Comorbidity Index | | | 0.006 |
| 0 | 1 | - | |
| 1 | 1.22 | 0.85-1.74 | |
| ≥ 2 | 1.72 | 1.23-2.41 | |
| Re-evaluation of drug prescribing | | | 0.018 |
| No or don't know | 1 | - | |
| Yes | 1.45 | 1.07-1.96 | |
| Nursing Home characteristic | | | |
| Comprehensive geriatric care network | | | 0.08 |
| No | 1 | - | |
| Yes | 0.77 | 0.57-1.03 | |
| Access to psychiatric advice or hospitalization | | | 0.036 |
| None or difficult | 1 | - | |
| Very easy or easy | 1.36 | 1.02-1.82 | |

| Factors significantly associated with PIDP | Higher prevalence of PIDP | Lower prevalence of PIDP |
|---|---------------------------|--------------------------|
| Age | X | |
| Charlson Comorbidity Index | X | |
| Re-evaluation of drug prescribing | X | |
| Dementia | | X |
| Access to psychiatric advice or hospitalization | X | |

DISCUSSION-CONCLUSION

Our work suggests that access to psychiatric advice or hospitalization is associated with a higher prevalence of PIDP. Further studies are needed to assess the impact of these PIDP on subsequent hospitalizations and cognitive decline.

RESIDENT SELECTION : FLOWCHART

```

graph TD
    A[The IQUARE study  
n=6275 residents] --> B[Available drug prescriptions  
n=6272 residents]
    A -- EXCLUSION --> C[3 residents without drug prescription]
    B --> D[Random selection  
n=1000 residents]
    D -- EXCLUSION --> E[26 residents at end of life]
    D --> F[Study sample  
n=974 residents]
  
```

Email: cool.c@chu-toulouse.fr

Abstract number: CP-042

19th Congress of the EAHp, 26-28 March 2014, Barcelona, Spain

B. Partie 2 : Evaluation de l'association entre prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée et survenue d'événements indésirables (décès, hospitalisation)

Pour répondre aux objectifs de cette deuxième partie du travail de thèse, nous avons utilisé les données à 18 mois de suivi de notre échantillon d'étude.

1. Présentation de l'étude

Les sujets âgés présentent une sensibilité accrue aux événements indésirables médicamenteux (EIM) (33,167), notamment en raison de nombreuses comorbidités (168) et d'une polymédication souvent associée (34,169–175). Les EIM les plus graves sont l'hospitalisation, les chutes et le décès (28,31). L'impact de ces EIM est particulièrement élevé chez les résidents d'EHPAD, car ces sujets sont souvent les plus vulnérables. Cependant, une étude américaine a montré que la moitié d'entre eux seraient évitables, jusqu'à 72% pour les EIM graves (26). Cela suggère une large marge d'amélioration en termes de prévention des EIM. De plus, l'analyse de ces EIM évitables montre que des erreurs se sont produites principalement au stade de la prescription (26). Optimiser les prescriptions médicamenteuses des résidents d'EHPAD en limitant la prescription de médicaments à rapport bénéfice/risque défavorable notamment et en privilégiant les alternatives plus sûres est donc un challenge essentiel, d'autant plus intéressant que cette population ambulatoire est accessible, hors contexte d'urgence ou d'hospitalisation. Par ailleurs, Il existe une variété d'outils pouvant être utilisés pour mesurer le caractère potentiellement inapproprié des prescriptions médicamenteuses chez les personnes âgées (87). Cependant, leur validité prédictive sur des critères cliniques tels que l'hospitalisation n'a pas été établie de manière non équivoque (87).

Cette étude n'a pas encore fait l'objet de publication. Nous en avons présenté les principaux résultats.

2. Objectifs

L'objectif de cette étude était de valider la pertinence de l'outil innovant de détection des PPI utilisé dans nos premiers travaux de thèse en vérifiant l'impact clinique à long terme chez les résidents d'EHPAD.

3. Méthodes

Pour répondre à cet objectif, nous avons réalisé une étude longitudinale évaluant l'association entre PPI à l'inclusion et risque de survenue d'événements indésirables au cours du suivi. Les critères de jugement principaux étaient le décès et le nombre d'hospitalisations au cours du suivi.

L'analyse de la mortalité a porté sur les 163 EHPAD pour lesquelles les données au suivi étaient disponibles, soit 919 des 974 résidents (175 EHPAD) initialement inclus dans notre échantillon d'étude.

L'analyse de l'association entre PPI à l'inclusion et nombre d'hospitalisations au cours du suivi a porté sur les 645 résidents des 163 EHPAD toujours présentes à 18 mois de suivi.

La stratégie d'analyse utilisée était la même que celle décrite précédemment dans la première partie des travaux de thèse.

4. Résultats

a) Caractéristiques de la population d'étude

Parmi les 974 résidents initialement inclus, 645 étaient encore présents au suivi, mais 16 étaient exclus car en fin de vie (**Figure 1**). Cinquante-cinq résidents ont été perdus de vue au cours du suivi (correspondant aux 12 EHPAD n'ayant pas participé au suivi, en raison de problèmes administratifs (changement de médecin coordinateur)) et 274 sont sortis d'étude (243 sont décédés, 17 ont changé d'institution, 8 sont retournés à domicile, 5 ont été transférés dans une unité de soins longue durée et pour 1 patient les données n'étaient pas disponibles). 645 résidents étaient présents à 18 mois de suivi : 295 (76 EHPAD) dans le groupe intervention et 350 (84 EHPAD) dans le groupe témoin.

Les principales caractéristiques à l'inclusion des 163 EHPAD ayant participé au suivi (T18) parmi les 175 initialement inclus (T0) sont présentées en **annexe 3**.

L'**annexe 4** présente les principales caractéristiques à l'inclusion des 919 résidents des EHPAD ayant participé à T18, parmi les 974 résidents inclus à T0. L'âge moyen des résidents était de 85,7 ans (8,4). Les sujets étaient principalement des femmes (71,7 %), 41,7 % avaient une démence diagnostiquée et 29,5% étaient autonomes (score ADL compris entre 4,5 et 6). Les résidents avaient un score de Charlson médian de 2 [1 – 3] et en moyenne 8,0 médicaments prescrits.

**b) Exposition : prescription médicamenteuse
potentiellement inappropriée (PPI)**

L'**annexe 5** présente la prevalence des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées des résidents à l'inclusion ainsi que les autres types de problèmes liés à la prise en charge médicamenteuse, pour les 919 résidents des 163 EHPAD présents à 18 mois de suivi.

A l'inclusion, parmi les 919 résidents des 163 EHPAD toujours présents à 18 mois de suivi, 650 (70,7%) résidents avaient une prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée. La prescription médicamenteuse de 619 (67,4 %) résidents contenait au moins un médicament à rapport bénéfice/risque défavorable. La présence d'au moins un médicament ayant une efficacité discutable et appartenant à la liste de Laroche a été observée pour 57 (6,2 %) résidents. Un peu plus de 5 % (n=47) des résidents présentaient une ordonnance contenant au moins une contre-indication absolue à l'usage du médicament prescrit. Enfin, la présence d'au moins une interaction médicamenteuse majeure a été relevée pour 4,1 % (n=38) des résidents.

c) Association entre PPI et événements indésirables :

décès, nombre d'hospitalisations au cours du suivi

Le **Tableau 2** présente la survenue d'événements indésirables au cours du suivi en fonction de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée initiale des résidents (T0).

Tableau 2. Survenue d'événements indésirables au cours du suivi en fonction de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée (PPI) initiale des résidents (T0). Régression logistique bivariable.

| | | Prescription potentiellement inappropriée (PPI) | | | |
|---|---------|---|-----------------------|-----------|------|
| | | | Régression logistique | | |
| | n total | n | RC | IC 95% | p |
| Evénements indésirables | | | | | |
| Décès | | | | | 0,50 |
| Non | 676 | 474 | 1 | - | |
| Oui | 243 | 176 | 1,12 | 0,81-1,55 | |
| Nombre d'hospitalisations au cours du suivi | | | | | 0,14 |
| Aucune | 471 | 325 | 1 | - | |
| 1 | 115 | 83 | 1,19 | 0,76-1,87 | |
| ≥ 2 | 58 | 47 | 1,96 | 0,99-3,88 | |

Abréviations : RC, Rapport de Cotes ; IC 95%, Intervalle de Confiance à 95%.

La proportion de décès n'était pas significativement plus élevée chez les sujets présentant une prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée ($p = 0,50$). Nous n'avons également pas mis en évidence d'association significative entre PPI et nombre d'hospitalisations au cours du suivi ($p = 0,14$).

d) Association entre critères composites de la PPI et événements indésirables : décès et nombre d'hospitalisations au cours du suivi

xi. Décès au cours du suivi

Le **Tableau 3** présente la survenue de décès au cours du suivi en fonction des critères composites de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée initiale des résidents (T0).

Tableau 3. Critères composites de la PPI associés au décès au cours du suivi. Régression logistique bivariable.

| | Régression logistique | | |
|---|-------------------------|-----------|------|
| | Décès au cours du suivi | | |
| | RC | IC 95% | p |
| Critères composites de la prescription potentiellement inappropriée | | | |
| Présence de médicament à rapport bénéfice/risque défavorable appartenant à la liste de Laroche de 2007 | | | 0,14 |
| Non | 1 | - | |
| Oui | 0,76 | 0,53-1,11 | |
| Présence de médicament à rapport bénéfice/risque défavorable autres que ceux de la liste de Laroche de 2007 | | | 0,25 |
| Non | 1 | - | |
| Oui | 1,19 | 0,88-1,61 | |
| Présence de contre-indication absolue à l'usage du médicament | | | 0,88 |
| Non | 1 | - | |
| Oui | 0,95 | 0,49-1,87 | |
| Présence d'interaction médicamenteuse majeure | | | 0,69 |
| Non | 1 | | |
| Oui | 0,86 | 0,40-1,84 | |

Abréviations : RC, Rapport de Cotes ; IC 95%, Intervalle de Confiance à 95%.

^a Données manquantes pour 1 résident.

Nous n'avons pas observé d'association statistiquement significative entre les critères composites de la PPI et le décès au cours du suivi.

xii. Nombre d'hospitalisations au cours du suivi

Le Tableau 4 présente l'association entre les critères composites de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée initiale des résidents (T0) et le nombre d'hospitalisations au cours du suivi.

Tableau 4. Critères composites de la PPI associés au nombre d'hospitalisations au cours du suivi. Régression logistique bivariable (n = 644).

| | Régression logistique | | | | | | |
|---|--|-----------|------|----------|-----------|------|------|
| | Hospitalisation au cours du suivi ^a | | | | | | |
| | 1 | | | ≥ 2 | | | |
| | RC[1/0] | IC 95% | p | RC[≥2/0] | IC 95% | p | p |
| Critères composites de la prescription potentiellement inappropriée | | | | | | | |
| Présence de médicament à rapport bénéfice/risque défavorable appartenant à la liste de Laroche de 2007 | | | 0,24 | | | 0,32 | 0,25 |
| Non | 1 | - | | 1 | - | | |
| Oui | 0,73 | 0,44-1,23 | | 1,36 | 0,74-2,49 | | |
| Présence de médicament à rapport bénéfice/risque défavorable autres que ceux de la liste de Laroche de 2007 | | | 0,35 | | | 0,05 | 0,11 |
| Non | 1 | - | | 1 | - | | |
| Oui | 1,22 | 0,80-1,84 | | 1,80 | 1,01-3,24 | | |
| Présence de contre-indication absolue à l'usage du médicament | | | 0,60 | | | 0,51 | 0,74 |
| Non | 1 | - | | 1 | - | | |
| Oui | 1,26 | 0,53-3,02 | | 1,44 | 0,48-4,33 | | |
| Présence d'interaction médicamenteuse majeure | | | 0,23 | | | 0,56 | 0,46 |
| Non | 1 | - | | 1 | - | | |
| Oui | 1,73 | 0,70-4,28 | | 1,46 | 0,41-5,13 | | |

Abréviations : RC, Rapport de Cotes ; IC 95%, Intervalle de Confiance à 95%.

^a Données manquantes pour 1 résident.

Nous n'avons pas observé d'association statistiquement significative entre les critères composites de la PPI et le nombre d'hospitalisations au cours du suivi.

e) **Caractéristiques résidents et EHPAD à l'inclusion associées à la survenue d'événements indésirables : décès, nombre d'hospitalisations au cours du suivi**

xiii. Décès au cours du suivi

Les caractéristiques des résidents et des EHPAD à l'inclusion associées au décès au cours du suivi sont présentées respectivement en **annexes 6 et 7**.

Le **Tableau 5** présente les résultats de l'analyse de régression logistique multivariable à effets fixes de l'association entre des caractéristiques des résidents et des EHPAD à l'inclusion et le décès au cours du suivi.

Tableau 5. Exploration des caractéristiques des résidents et des EHPAD à l'inclusion associées au décès au cours du suivi. Régression logistique multivariable.

| | Régression logistique à effets fixes ^b | | |
|----------------------------|---|-----------|---------|
| | Modèle final ajusté ^c | | |
| | RCa | IC 95% | p |
| Age, (années) ^a | 1,04 | 1,02-1,10 | <0,0001 |
| Genre | | | 0,05 |
| Homme | 1 | - | |
| Femme | 0,72 | 0,51-1,01 | |
| Score de Charlson | | | 0,21 |
| 0 | 1 | - | |
| 1 | 1,13 | 0,74-1,71 | |
| ≥ 2 | 1,38 | 0,95-2,00 | |
| Score ADL | | | <0,0001 |
| 0 à 2 | 1 | - | |
| 2,5 à 4 | 0,59 | 0,40-0,87 | |
| 4,5 à 6 | 0,43 | 0,29-0,62 | |

Abréviations : RCa, Rapport de Cotes ajusté ; IC 95%, Intervalle de Confiance à 95%.

^a Données manquantes pour 1 résident.

^b Régression logistique à effets fixes (n = 918 résidents).

^c Analyse multivariable incluant initialement les facteurs suivants :

caractéristiques des résidents : âge, genre, score ADL, score de Charlson, démence, maladie psychiatrique avérée (hors dépression)

caractéristiques des EHPAD : filière gériatrique

La probabilité de décès au cours du suivi augmentait significativement avec l'âge des résidents ($RC_{\text{ajusté}} = 1,04$; IC 95 % [1,02 – 1,10]). En revanche, le genre féminin ($RC_{\text{ajusté}} = 0,72$; IC 95 % [0,51 – 1,01] et le score ADL (score, $p < 0,0001$, score = 2,5 à 4 versus 0 à 2 : $RC_{\text{ajusté}}_{2,5-4/0-2} = 0,59$; IC 95 % [0,40 – 0,87], score 4,5 à 6 versus 0 à 2 : $RC_{\text{ajusté}}_{4,5-6/0-2} = 0,43$; IC 95% [0,29 – 0,62]) étaient significativement associés à une prévalence plus faible de décès.

xiv. Nombre d'hospitalisations au cours du suivi

Les caractéristiques des résidents et des EHPAD à l'inclusion associées au nombre d'hospitalisations au cours du suivi sont présentées respectivement en **annexes 8 et 9**.

Le **Tableau 6** présente les résultats de l'analyse de régression logistique multivariable à effets fixes de l'association entre des caractéristiques des résidents et des EHPAD à l'inclusion et le nombre d'hospitalisations au cours du suivi.

Tableau 6. Exploration des caractéristiques des résidents et des EHPAD à l'inclusion associées au nombre d'hospitalisations au cours du suivi. Régression logistique multivariable.

| | Régression logistique à effets fixes ^c | | |
|---|---|-----------|--------|
| | Modèle final ajusté ^d | | |
| | RCa | IC 95% | p |
| Age, (années) ^a | 0,99 | 0,97-1,02 | 0,55 |
| Genre | | | 0,05 |
| Homme | 1 | - | |
| Femme | 0,68 | 0,45-1,01 | |
| Score de Charlson | | | <0,001 |
| 0 | 1 | - | |
| 1 | 2,72 | 1,63-4,53 | |
| ≥ 2 | 2,44 | 1,50-3,95 | |
| Hospitalisation dans les 12 mois précédant l'inclusion ^b | | | 0,03 |
| 0 | 1 | - | |
| 1 | 1,52 | 0,99-2,32 | |
| ≥ 2 | 1,98 | 1,02-3,83 | |

Abréviations : RCa, Rapport de Cotes ajusté ; IC 95%, Intervalle de Confiance à 95%.

^a Données manquantes pour 1 résident.

^b Données manquantes pour 20 résidents.

^c Régression logistique à effets fixes (n = 623 résidents).

^d Analyse multivariable incluant initialement les facteurs suivants :

caractéristiques des résidents : âge, genre, score de Charlson, hospitalisation dans les 12 mois précédant l'inclusion.

caractéristiques des EHPAD : présence d'une unité protégée, présence d'une pharmacie à usage intérieur, présence d'un dossier de soins informatisé, existence d'une liste connue et/ou utilisée de médicaments à l'attention des médecins généralistes, nombre de médecins généralistes pour 100 lits.

La probabilité d'hospitalisation au cours du suivi augmentait significativement avec le nombre de comorbidités des résidents (score, $p < 0,001$, score = 1 versus 0 : $RC_{ajusté_{1/0}} = 2,72$; IC 95 % [1,63 – 4,53], score ≥ 2 versus 1 : $RC_{ajusté_{\geq 2/1}} = 2,44$; IC 95% [1,50 – 3,95]), et avec le nombre d'hospitalisations dans les 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude ($p = 0,03$, score = 1 versus 0 : $RC_{ajusté_{1/0}} = 1,52$; IC 95 % [0,99 – 2,32], score ≥ 2 versus 1 : $RC_{ajusté_{\geq 2/1}} = 1,98$; IC 95% [1,02 – 3,83]). En revanche, le genre féminin ($RC_{ajusté} = 0,68$; IC 95 % [0,45 – 1,01] était significativement associé à une prévalence plus faible d'hospitalisation.

5. Conclusion

Nous n'avons pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre la PPI et le décès ou le nombre d'hospitalisations au cours du suivi des résidents d'EHPAD de notre échantillon d'étude. De plus, aucune association significative entre les critères composites de la PPI et la survenue de ces événements indésirables n'a été retrouvée. Les critères les plus prédictifs étaient des caractéristiques individuelles des résidents. La PPI s'ajoutant à l'incapacité globale de ces sujets très âgés, notre approche n'a pas permis d'en dissocier les effets sur la mortalité et l'hospitalisation au cours du suivi.

C. Partie 3 : Evaluation de l'impact de l'intervention gériatrique mise œuvre dans IQUARE sur la prescription potentiellement inappropriée des résidents

Cool C, Cestac P, McCambridge C, Rouch L, de Souto Barreto P, Rolland Y, Lapeyre-Mestre M. Reducing Potentially Inappropriate Drug Prescribing in Nursing Home residents: effectiveness of a geriatric intervention. British Journal of Clinical Pharmacology (article soumis le 6 septembre 2017)

Cool C, Cestac P, McCambridge C, Rolland Y, Lapeyre-Mestre M. Effect of a geriatric intervention to improve quality of care on reducing potentially inappropriate drug prescribing in nursing home residents. European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics EACPT, 2017, Prague, République-Tchèque (poster)

1. Présentation de l'étude

Malgré les conséquences néfastes potentiellement liées à la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée chez les sujets âgés, la prévalence de celle-ci reste élevée chez les résidents d'EHPAD et peut contribuer à des événements sanitaires, cliniques et économiques défavorables. L'intervention mise en œuvre dans l'étude IQUARE ayant été réalisée dans les 6 mois qui suivaient l'inclusion, nous avons voulu vérifier si cette intervention avait permis de modifier la PPI des résidents à 18 mois de suivi.

2. Objectifs

L'objectif de l'étude était d'examiner l'efficacité de l'intervention gériatrique générale mise en œuvre dans l'étude IQUARE, visant à améliorer les indicateurs de qualité de l'EHPAD en favorisant des relations plus étroites entre le personnel médical de l'EHPAD et les gériatres de l'hôpital, sur la réduction de la PPI des résidents. L'étude a été réalisée sur les données à 18 mois de l'étude IQUARE.

3. Méthodes

Tous les EHPAD ont fait l'objet d'un audit à l'inclusion et à 18 mois de suivi concernant les prescriptions médicamenteuses et d'autres indicateurs de qualité des soins. A la suite du premier audit, les EHPAD du groupe intervention ont bénéficié d'une intervention sur place (éducation gériatrique pour le personnel de l'EHPAD en se concentrant sur les indicateurs de qualité) par un gériatre de l'hôpital le plus proche.

Le critère de jugement principal était la PPI des résidents à 18 mois de suivi. Celle-ci a été évaluée à l'aide du même outil de détection que pour les premiers travaux de thèse. La stratégie d'analyse adoptée était également la même que celle décrite précédemment.

4. Résultats

A 18 mois de suivi, la prévalence de prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée était de 65,2% (-3,6% par rapport à l'inclusion) dans le groupe intervention (n = 339) et 69,9% (-2,3%) dans le groupe témoin (n = 290). L'intervention était fortement associée à la diminution de la prévalence de PPI (OR = 0,63 ; IC 95% [0,40 - 0,99]), ainsi que la présence d'une unité de soins spécialisée dans l'EHPAD (OR = 0,60 ; IC 95% [0,42 - 0,85]), et la présence d'une chute rapportée dans les 12 derniers mois (OR = 0,63 ; IC 95% [0,44 - 0,90]). L'indice de comorbidité de Charlson CCI (CCI, p=0,006, CCI=1 versus 0 : OR_{1/0}=1,38 ; IC 95% [0,87 - 2,19], CCI ≥ 2 versus 0 : OR_{2/0}=2,01 ; 95% CI [1,31 - 3,08]) et l'accès à un avis psychiatrique et / ou à une hospitalisation dans une unité psychiatrique (OR = 1,53 ; IC 95% [1,07 à 2,18]) étaient associées à une augmentation de la probabilité de PPI.

5. Conclusion

L'intervention générale mise en œuvre dans l'étude IQUARE, conçue pour améliorer les indicateurs globaux de qualité de l'EHPAD, était associée à une réduction significative de la PPI des résidents. Notre étude fournit des éléments importants à prendre en considération, lors de la construction de nouvelles études visant à modifier les pratiques de prescription et à réduire le nombre total de médicaments pris par les résidents, mais aussi pour déterminer l'impact clinique de ces changements.

6. Publication

L'article suivant a été soumis dans le British Journal of Clinical Pharmacology (BJCP) le 6 septembre 2017.

British Journal of Clinical Pharmacology



Reducing Potentially Inappropriate Drug Prescribing in Nursing Home residents: effectiveness of a geriatric intervention

| | |
|-------------------------------|--|
| Journal: | British Journal of Clinical Pharmacology |
| Manuscript ID: | Draft |
| Manuscript Type: | Main Paper |
| Date Submitted by the Author: | n/a |
| Complete List of Authors: | Cool, Charlene; Laboratoire d'Epidemiologie et Analyses en Sante Publique : risques maladies chroniques et handicaps, UMR INSERM 1027, University of Toulouse III; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, POLE PHARMACIE Cestac, Philippe; INSERM , UMR 1027 Epidemiologie et analyses en santé publique; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Pôle Pharmacie McCambridge, Cécile; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Pôle Pharmacie Rouch, Laure; Laboratoire d'Epidemiologie et Analyses en Sante Publique : risques maladies chroniques et handicaps; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Pôle Pharmacie Barreto, Philipe; Université de Toulouse, UPS Toulouse 3; INSERM , UMR 1027 Epidemiologie et analyses en santé publique Rolland, Yves; Université de Toulouse, UPS Toulouse 3; INSERM , UMR 1027 Epidemiologie et analyses en santé publique Lapeyre-Mestre, Maryse; Faculty of Medical Sciences, Department of Clinical Pharmacology; UMR Inserm 1027, UPS, Drug Utilization and Drug Risk |
| Key Words: | Prescribing < Clinical Pharmacology, Drug utilization < Clinical Pharmacology, Geriatric Medicine < Geriatrics, elderly < Geriatrics, Medical education < Education |
| Abstract: | Background: Potentially inappropriate drug prescribing (PIDP) is frequent in nursing home (NH) residents. We aimed to investigate whether a geriatric intervention on quality of care reduced PIDP. Methods: We performed an ancillary study within a multicentric individually-tailored controlled trial (IQUARE trial). All NH received a baseline and 18-month audit regarding drug prescriptions and other quality of care indicators. After the initial audit, NHs of the intervention group benefited of an in-site intervention (geriatric education for NH staff) provided by a geriatrician from the closest hospital. The analysis included 629 residents of 159 NHs. The main outcome was PIDP, defined as the presence of at least 1 of the following criteria: (1) drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio; (2) with questionable efficacy; (3) absolute contraindication; (4) significant drug-drug interaction. Multivariable multilevel logistic regression models were performed including residents |

British Pharmacological Society

| | |
|--|---|
| | <p>and NH factors as confounders.</p> <p>Results: PIDP was 65.2% (-3.6% from baseline) in the intervention group (n=339) and 69.9% (-2.3%) in the control group (n=290). The intervention significantly decreased PIDP (OR=0.63; 95% CI (0.40 to 0.99)), as a special care unit in NH (OR=0.60; (0.42 to 0.85)), and a fall in the last 12 months (OR=0.63; (0.44 to 0.90)). Charlson Comorbidity Index (ORCCI=1 versus 0=1.38; (0.87 to 2.19), ORCCI \geq 2 versus 0=2.01; (1.31 to 3.08)) and psychiatric advice and/or hospitalization in a psychiatric unit (OR=1.53; (1.07 to 2.18)) increased the likelihood of PIDP.</p> <p>Conclusion: This intervention based on a global geriatric education resulted in a significant reduction of PIDP at patient's level.</p> |
| | |

SCHOLARONE[™]
Manuscripts

- 1 **Title:** Reducing Potentially Inappropriate Drug Prescribing in Nursing Home residents:
2 effectiveness of a geriatric intervention
- 3 **Running Head:** A geriatric intervention reduced PIDP in Nursing Home residents
- 4 **Study design:** Ancillary study within a pragmatic multicentric individually-tailored non
5 randomized controlled trial (IQUARE trial).
- 6 **Authors:** Charlène Cool PharmD^{a,b}, Philippe Cestac PharmD, PhD^{a,b}, Cécile McCambridge
7 PharmD^b, Laure Rouch PharmD, PhD^{a,b}, Philippe de Souto Barreto PhD^{d,e}, Yves Rolland MD,
8 PhD^{a,d}, Maryse Lapeyre-Mestre MD, PhD^{a,c}.
- 9 **Author Affiliations:** ^a UMR INSERM 1027, University of Toulouse III, Toulouse, France; ^b
10 Pôle Pharmacie, Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Toulouse, 1 avenue Jean Poulhès,
11 F 31059, Toulouse, France; ^c Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, CIC Inserm
12 1436, CHU de Toulouse, 37 Allées Jules Guesde, F 31000, Toulouse, France; ^d Gériatopôle
13 de Toulouse, Institut du Vieillissement, Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse,
14 Toulouse, France ; ^e UMR 7268 Aix-Marseille, Laboratoire d'Anthropologie bioculturelle,
15 droit, éthique et santé, France.
- 16 **Corresponding Author:** Dr Maryse Lapeyre-Mestre, 37 allées Jules Guesde, 31000,
17 Toulouse, France. E-mail: maryse.lapeyre-mestre@univ-tlse3.fr, Tel: (+33) 561 145 960,
18 Fax: (+33) 561 145 928
- 19 **Key words:** Prescribing, Drug Utilization, Geriatric Medicine, Elderly, Medical education
- 20 **Word Count of the abstract:** 250 words.
- 21 **Word Count of the manuscript:** 2988 words.
- 22 **Number of tables:** 4, **Number of Figures:** 1, **Number of supplemental Tables:** 3

23 **SUMMARY**

24 **Background:** Potentially inappropriate drug prescribing (PIDP) is frequent in nursing home
25 (NH) residents. We aimed to investigate whether a geriatric intervention on quality of care
26 reduced PIDP.

27 **Methods:** We performed an ancillary study within a multicentric individually-tailored
28 controlled trial (IQUARE trial). All NH received a baseline and 18-month audit regarding
29 drug prescriptions and other quality of care indicators. After the initial audit, NHs of the
30 intervention group benefited of an in-site intervention (geriatric education for NH staff)
31 provided by a geriatrician from the closest hospital. The analysis included 629 residents of
32 159 NHs. The main outcome was PIDP, defined as the presence of at least 1 of the following
33 criteria: (1) drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio; (2) with questionable efficacy; (3)
34 absolute contraindication; (4) significant drug-drug interaction. Multivariable multilevel
35 logistic regression models were performed including residents and NH factors as confounders.

36 **Results:** PIDP was 65.2% (-3.6% from baseline) in the intervention group (n=339) and 69.9%
37 (-2.3%) in the control group (n=290). The intervention significantly decreased PIDP
38 (OR=0.63; 95% CI (0.40 to 0.99)), as a special care unit in NH (OR=0.60; (0.42 to 0.85)), and
39 a fall in the last 12 months (OR=0.63; (0.44 to 0.90)). Charlson Comorbidity Index (OR_{CCI=1}
40 versus 0=1.38; (0.87 to 2.19), OR_{CCI ≥ 2} versus 0=2.01; (1.31 to 3.08)) and psychiatric advice and/or
41 hospitalization in a psychiatric unit (OR=1.53; (1.07 to 2.18)) increased the likelihood of
42 PIDP.

43 **Conclusion:** This intervention based on a global geriatric education resulted in a significant
44 reduction of PIDP at patient's level.

45 **Trial registration:** Registered at <https://clinicaltrials.gov/> (number NCT01703689).

46 WHAT IS KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

47 Despite the harmful consequences potentially related to potentially inappropriate prescribing
48 (PIDP) in older people, it is highly prevalent in nursing home (NH) residents and may
49 contribute to adverse health, clinical, and economic outcomes.

50 Several strategies were tested to optimize medication use in this population but there is a need
51 to identify effective interventions to optimize drug prescribing and resident outcomes.

52 Nothing is known about the effectiveness of a general (not drug-specific) intervention aiming
53 at improving quality of care in NHs in reducing PIDP in French NH residents, and no study
54 examined it with a global perspective on drug prescribing.

55 WHAT THIS STUDY ADDS

56 A non-specific intervention aiming to improve NH quality of care through education and
57 support of NH staff resulted in a significant reduction of PIDP among NH residents.

58 NH organizational (access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit)
59 and structural (presence of a special care unit) variables explained part of PIDP.

60 **INTRODUCTION**

61 With advancing age, there is an increased risk of multimorbidity(1), which results in multiple
62 drugs prescribed (2–6). This polypharmacy has been identified as the main determinant of
63 potentially inappropriate drug prescribing (PIDP) (7–9), highly prevalent in nursing home
64 (NH) residents(10–13) ranging from 11.5% to 62.5% (14,15), and may contribute to adverse
65 outcomes (8,16–23). PIDP is associated with greater use to health care systems (24,25) and to
66 poor quality of life.

67 Various educational approaches, pharmacists' medication reviews, or the use of
68 computerized decision support systems (CDSS) have been investigated (26–31). However,
69 there is still a low level of evidence that these interventions reduce medication-related
70 problems and improve medication appropriateness (30). There is a need to identify effective
71 interventions to optimize drug prescribing and resident outcomes.

72 The IQUARE (*Impact d'une démarche QUALité sur l'évolution des pratiques et le*
73 *déclin fonctionnel des Résidents en EHPAD*) study aimed to improve NH quality indicators
74 by promoting closer relationships between NH medical staff and geriatricians (6). The
75 intervention implemented was a general intervention not directly focused on drug prescribing.

76 Because the high rate of PIDP observed at baseline (9,32–35), our aim was to
77 investigate whether this general intervention achieved success in reducing PIDP at 18-month
78 follow-up.

79 **METHODS**

80 IQUARE was a multicentric controlled trial performed in NHs from South-Western France
81 (trial registration number: NCT01703689) (6). This was a 6-month intervention, with an 18-
82 month follow-up. NHs were allocated to: 1) audit and feedback intervention on quality
83 indicators associated to cooperative work meetings between hospital geriatricians and NH

84 staff (intervention group), or 2) audit and feedback only (control group). All NH received
85 descriptive statistics on their own structure, residents' health status and indicators of quality
86 presented as prevalence and compared to the mean value observed in NHs in the same area
87 (for example prevalence of cognitive assessment performed in residents reported as dement;
88 prevalence of residents evaluated for pain; prevalence of residents with more than two
89 psychotropic drugs, with long half-life BZD...). In NH receiving intervention, these statistics
90 were critically discussed during 2 half days meeting by a working group including the NH
91 staff and a geriatrician. According to the specific weaknesses and strengths identified in the
92 NH, strategies to improve quality indicators were decided on an individual case basis.
93 IQUARE followed the principles of the Declaration of Helsinki and complied with ethical
94 standards in France; study protocol was approved by the Consultative Committee for
95 Treatment of Research information on Health (CNIL: 07-438).

96 Participants

97 For this study investigating the effectiveness of the intervention on PIDP, we used data of
98 residents present at the follow-up time-point among the 974 residents initially analyzed (9).
99 Residents cared in the context of end of life were excluded because of the specific objectives
100 of their drug therapy. The selection process is described in Figure1.

101 Procedures

102 Data were collected at baseline (May-July 2011) and 18 months later (November 2012-March
103 2013). The administrative staff (coordinating physician or administrator) completed the
104 questionnaire about NH structure and organization, and the medical staff (coordinating
105 physician or referent nurse) completed the resident-related questionnaire after collecting
106 information on residents' health status.

For each participant, all drugs prescribed in the week of data collection were collected, and coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification (36).

PIDP at 18 months was assessed as previously reported at baseline(9). The comprehensive drug utilization review (DUR) of drug prescriptions used all available clinical data: age, gender, weight, stature, creatinine clearance and patient's comorbidities. The DUR was conducted by 9 experienced pharmacists (a coordinating pharmacist (C.C) and 8 other pharmacists). All potential Drug Related Problems (DRPs) were identified and classified for each resident (Table 4). The DUR was performed by 2 reviewers (8 pairs of reviewers including the coordinating pharmacist and one of the 8 other pharmacists).

Outcome measure

The primary outcome PIDP was assessed by using different sources : contraindications and drug-drug interactions reported in the Summary of Product Characteristics (37,38); the Laroche list (39) including drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio and/or with questionable efficacy; the recommendations of good clinical practice by the French High Authority of Health (HAS) (40); and residents' clinical data.

PIDP was dichotomously coded (resident had or did not have PIDP) and was defined as the presence of at least 1 of the following criteria: (1) drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio; (2) drug with questionable efficacy; (3) absolute contraindication; (4) significant drug-drug interaction.

The secondary outcomes were defined by each component of the primary outcome.

Resident characteristics

We considered the following variables available at the follow-up time-point: demographic characteristics (age, gender), prescribed drugs and medical characteristics (dementia,

130 depression, epilepsy, psychiatric diseases (excluding depression), physical aggressive
131 behavior, re-evaluation of drug prescriptions since the admission into the NH, Activity of
132 Daily Living (ADL) dependencies (0-2, 2.5-4, 4.5-6; a total score of 6 indicates full function
133 and 0 indicates severe disability), the Charlson Comorbidity Index (0, 1, ≥ 2 comorbidities),
134 fall in the last 12 months and number of hospitalizations in the last 12 months (0, 1, ≥ 2)).

135 Nursing home characteristics

136 Because the intervention was done at the NH level, NH characteristics were considered as
137 covariates. Structural variables were : ownership status (public, private: nonprofit and for
138 profit), presence of a Special Care Unit (for patients with dementia), presence of a
139 comprehensive geriatric care network (NH located in a geographic area with the following
140 facilities: a day hospital, an hospital acute geriatric care unit, a geriatric outreach team and a
141 memory clinic), number of general practitioners per 100 beds, geriatric academic training of
142 coordinating physician (high-level: post graduate diploma in geriatrics, intermediate-level:
143 other training on geriatrics or specific training of coordinating physician, low-level: none of
144 the specified before). Organizational variables were: presence of a pharmacy for internal
145 usage (PIU, eg, a pharmacy and a pharmacist inside the NH), presence of computerized
146 medical charts, access to geriatric advice and/or to hospitalization in a geriatric unit (very easy
147 or easy versus none or difficult), access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a
148 psychiatric unit (very easy or easy versus none or difficult), presence of a drug formulary used
149 by general practitioners prescribing in the NH.

150 Statistical analysis

151 Characteristics of residents were compared according to their group (intervention or control).
152 Comparisons between categorical variables were performed using the chi-square tests or

153 Fisher's exact tests (for expected values < 5). Student's t-tests were used for continuous
154 variables.

155 Analysis of the effect of the intervention on PIDP was based on multilevel regression
156 model to account for the hierarchical structure of the data (residents – level 1 – grouped by
157 NHs – level 2) and the possibility that they could be correlated. This approach allowed testing
158 the association between PIDP and the resident characteristics and, independently, the
159 intervention and the NH characteristics. If there was a significant variability between NHs on
160 the outcome (41), a multilevel model was applied; otherwise, a fixed effects logistic
161 regression was used. In order to test variability between NHs on the outcome, we computed a
162 first model, called the “null” model (Model 1), including only random level-2 variable
163 identifying each NH. Individual characteristics with a P value $< .25$ in the bivariate analysis
164 were then simultaneously introduced in the model (Model 2). From this Model 2, NH
165 characteristics were introduced one by one using a manual forward stepwise regression
166 procedure. Finally, a manual backward stepwise regression procedure excluded variables with
167 a significance level of .05. Multicollinearity was checked by using the variance inflation
168 factor (VIF). All variables were included after testing the interactions between covariates
169 (with a significance level .05) (42). Models were performed for the primary outcome (PIDP)
170 and for each component of the primary outcome separately. All models were adjusted for age,
171 sex and Charlson Comorbidity Index to control for potential confounding effects. Goodness-
172 of-fit for the logistic regression models was considered acceptable if Hosmer-and-Lemeshow
173 test had a P value $> .05$ (43). All analyses were conducted using SAS 9.3TM software (SAS
174 Institute Inc., NC, USA), with exception of multilevel analyses, for which Stata 11 software
175 (Stata Corp., College Station, TX) was used.

176 **RESULTS**

Characteristics of the study population (residents) and nursing homes

Among the 974 residents at baseline, 645 were still present at follow-up but 16 were excluded because of end of life (Figure 1). Fifty five residents were lost to follow-up (corresponding to the 12 NHs not participating in the follow-up time-point, due to administrative issues (change of coordinating physician)), and 274 were dropped out (243 died, 17 changed of institution, 8 gone back to home, 5 were transferred in long-term care unit and 1 had unavailable data). The rate of dropouts was similar in the intervention and the control groups ($n=130$ (28.3%) versus $n=144$ (28.0%)). PIDP was investigated among a total of 629 residents: 290 (76 NHs) in the intervention group and 339 (83 NHs) in the control group. Patients' characteristics (Table 1) were similar whatever the group, except that patients in the intervention group were older and more frequently hospitalized. Supplemental Table 1 presents characteristics of residents according to the presence or not of PIDP. NH characteristics (aggregated at the resident level) according to PIDP are presented in Table 2.

Outcome measures

Table 3 presents the variation of PIDP and other potential DRPs, with 67.7 % ($n=426$) of residents with PIDP: 63.4% ($n=399$) had at least one drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio (19.7% according to the Laroche list (39), and 55.3% according to patients' clinical and biological data); 6.2% ($n=39$) were exposed to at least one absolute contraindication; the presence of at least one significant drug-drug interaction concerned 4.6% ($n=29$); 3.7% ($n=23$) had at least one drug with questionable efficacy. PIDP decreased by 3.6% in the intervention group (68.8% to 65.2%) versus 2.3% in the control group (72.2% to 69.9%). There was a decrease of drugs with unfavorable benefit-to-risk ratio and drugs with questionable efficacy, whereas there was an increase of absolute contraindications and a stability of significant drug-drug interactions. Long half-life benzodiazepines, proton pump

201 inhibitors, neuroleptics and cerebral vasodilators were most frequently involved in PIDP.

202 Supplemental Table 2 presents drugs according to each component of PIDP.

203 **Multivariable logistic regression analyses**

204 For the primary outcome (PIDP), no significant inter-NH variance was found in Model 1 after
205 factoring out the level-1 effects, leading to the use of a fixed effects logistic regression model
206 (Table 4). The intervention was associated with a decrease in PIDP (OR=0.63; 95% CI (0.40
207 to 0.99)), as well as the presence of a special care unit (OR=0.60; 95% CI (0.42 to 0.85)) and
208 a reporting fall in the 12 months before the follow-up time-point (OR=0.63; 95% CI (0.44 to
209 0.90)). Charlson Comorbidity Index (CCI, $p=0.006$, CCI=1 versus 0: OR_{1/0}=1.38; 95% CI
210 (0.87 to 2.19), CCI ≥ 2 versus 0: OR_{2/0}=2.01; 95% CI (1.31 to 3.08)) and access to psychiatric
211 advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit (OR=1.53; 95% CI (1.07 to 2.18))
212 increased the likelihood of PIDP.

213 For secondary outcomes, significant inter-NH variance was found in Model 1 only for
214 the prescription of drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio (Supplemental Table 3). In
215 the model 2 (Supplemental Table 3), age (OR=0.97; 95% CI (0.95 to 0.99)) and dementia
216 (OR=0.39; 95% CI (0.24 to 0.62)) were associated with a significantly decreased likelihood of
217 drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio. Prescription of these drugs was associated
218 with gender but not with comorbidities (Supplemental Table 3). The final multilevel model
219 confirmed these results. The estimated inter-NH variance of 0.37 was significant in the empty
220 model and did not decreased (variance=0.37) after resident variables were added, meaning
221 that inter-NH variability was not explained by the individual composition of the NH. It was
222 reduced to 0.19 in the final adjusted model (full model; -48.6% compared to the empty
223 model), by the introduction of the variable "special care unit", this factor explaining 62.2% of
224 the residual inter-NH variation. The likelihood of prescription of drugs with an unfavorable

benefit-to-risk ratio was significantly lower when NH had a special care unit (OR=0.43; 95% CI (0.26 to 0.70)).

DISCUSSION

This study showed that the general intervention of a geriatrician from the closest hospital, aiming to improve NH quality indicators through education and support of NH staff, significantly reduced PIDP in NH residents. Moreover, the likelihood of PIDP was significantly related to structural (presence of a special care unit) and organizational (access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit) NH characteristics. Living in a NH with a special care unit determines a part of the prescription of drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio.

Long half-life benzodiazepines (BZD) were the more frequently involved drugs among those with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to the Laroche list (39) and women were more likely to be exposed. Although prescription of these drugs decreased in the intervention group (-4.3%), whereas it increased in the control group (+0.5%); these differences were not statistically significant. However, BZD use (combining long-acting and others BZD) increased in both groups, as observed in a previous analysis of the IQUARE study focusing on the effects of the intervention on BZD use (44). This finding was explained by the possible switch from meprobamate to BZD after the withdrawal from the market for safety reasons in January 2012. Actually, baseline use of meprobamate and hospitalization during the interval were the most important factors associated with new-use of BZD in both groups (44). We cannot exclude that a more specifically designed intervention to reduce the use of drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio is needed. Actually, three strategies were possible in the intervention group and decided on an individual case basis for each NH:

- 1- involving only NH internal organization (implementation of regular use of scales for pain

249 or behavioral disturbances); 2- involving complex collaborative strategies (establishing a
250 framework for facilitating access to health care, for example dental care into the NH); 3-
251 specific interventions of geriatricians, including for example telemedicine to present patients
252 with behavioral disturbances or specific training on pain, diabetes, or dementia care. By
253 contrast, our findings underline the need to examine drug prescribing on a global perspective
254 to avoid switching from specific drugs to other ones not necessarily safer.

255 PIDP was significantly related to structural and organizational NH characteristics,
256 even if PIDP variability between NHs cannot be totally explained by these factors. Other NH
257 variables not reported in our study would have contributed to explain it, for example, the fact
258 that several physicians may have been involved in resident's drug prescription. We have
259 chosen to look at drug prescribing as a whole, which implies that the criteria composing PIDP
260 are of different nature and that their grouping may have minimized the random NH effect in
261 multivariable models. A recent meta-analysis evaluating the impact of strategies to reduce
262 polypharmacy on clinically outcomes (hospitalization and death) (45) found that various
263 medical education interventions decreased the number of drugs prescribed and the number of
264 patients with inappropriate prescriptions, and avoided the possible occurrence of adverse drug
265 reactions and even generated significant savings in drug costs (46,47). Gaviria-Mendoza et al.
266 (48) stated that various medical education interventions have improved rationalizing the use
267 of drugs. It is of great importance to strengthen this kind of research in order to provide
268 adequate, rational and cost-effective therapies.

269 Drug prescribing could be improved by the implementation of a real-time
270 pharmaceutical analysis of drug prescriptions. Studies of pharmacist-led medication review in
271 hospitals have added new insight into this subject (49–53). A recent Cochrane review
272 regarding outpatient care highlighted that the pharmacist's non-dispensing role was overall
273 beneficial in improving patient outcomes (54). However, this does not always seem feasible

274 in the real world of the NH setting. All nursing home did not have a PIU and there is little
275 pharmaceutical presence. With a goal of sustainability, the implementation of repeated audits
276 several times a year on various quality indicators or on specific aspects of residents' drug
277 prescribing seems to be more appropriate for the NH setting. To this end, upstream training of
278 community pharmacists intervening in NHs on the specificities of drug prescription in elderly
279 subjects could be implemented.

280 The main strengths of this study are: 1) this is one of the first studies investigating
281 PIDP in French NHs using a prospective design; 2) the large sample size; 3) the intervention
282 was not directly focused on drug prescribing; 4) our statistical approach, which took into
283 account the cluster-correlated structure of the data; 5) the quality of drug data with a direct
284 access to drug prescriptions and a high compliance because NH residents are closely
285 monitored. The main limitations of this study are acknowledged: 1) IQUARE was a quasi-
286 experimental study without random allocation for intervention. This choice was determined
287 by the feasibility of a closed geriatric intervention among NH staff according to the NH
288 environment (geriatric network in French "filière gériatrique"). Adjustment on confounding
289 variables partly limited the importance of this bias. 2) The high mortality rate (24.9% in this
290 study) led to a high dropout rate, which may have somehow affected our results. 3) The
291 control group was also an active-control group since NHs participated in the audit and
292 feedback phase of the study, we can suppose that the effectiveness of the intervention on
293 reducing PIDP would have been higher if neither audit nor feedback had been done in the
294 control group. 4) Misclassification related to occasional drug use may represent a source of
295 bias since we had information on drug prescriptions in the week of data collection and the
296 duration of drug prescription was not available. However, previous studies have shown that
297 inappropriate medication use remains in the long-term for most older people (55).

298 **CONCLUSION**

299 The general intervention implemented in the IQUARE study and designed to improve overall
300 NH quality indicators succeeded in reducing PIDP. Our study provides important aspects that
301 should be consider when constructing further new studies seeking to change prescribing
302 patterns and to reduce the total number of drugs taken, but also to determine the final impact
303 of these changes on clinical outcomes.

304 **COMPETING INTERESTS**

305 All authors have completed the Unified Competing Interest form at
306 www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and
307 declare: no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships
308 with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous three
309 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted
310 work. This work has been performed in the context of the academic research activity of the
311 University of Toulouse and the INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche
312 Médicale).

313 **ACKNOWLEDGMENTS**

314 The authors would like to thank Dr Christine Piau (MD, Agence Régional de la Santé – Midi-
315 Pyrénées, ARS-MP), Dr Catherine Bouget (PhD, ARS-MP), Dr Françoise Cayla (MD,
316 Observatoire Régional de la Santé – Midi-Pyrénées, ORSMIP) and Céline Mathieu (MSci,
317 ORSMIP) for their valuable contribution in the study design and data collection of the
318 IQUARE study. We also thank the members from the IQUARE Research Group (members
319 from COPIL – Dr. Jean-Jacques Morfioisse, Gwenaëlle Buatois, Dr. Catherine Marchal,
320 Pascal Degauque, Sabine Pi; members from the Technical Committee: all the 57 members)
321 for their work.

The research program from which this work was conducted was supported by the Regional Agency of Health – Midi-Pyrénées (ARS-MP), France. Members of the ARS-MP participated in the elaboration of the global research program IQUARE. With regards to the present work, ARS-MP placed no restrictions and had no role in the analysis, and interpretation of the data; or in the preparation, review, or approval of the manuscript.

CONTRIBUTORS

Yves Rolland designed the IQUARE study, Charlène Cool and Maryse Lapeyre-Mestre designed this specific study, Charlène Cool and Maryse Lapeyre-Mestre undertook the statistical analysis, Charlène Cool, Maryse Lapeyre-Mestre, Philippe Cestac, Yves Rolland, Cécile Mc Cambridge, Laure Rouch and Philipe de Souto Barreto searched literature, and Charlène Cool wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript. All authors had full access to all of the data and can take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

The authors would like to thank all people who render this research possible to be made, particularly coordinating physicians, coordinating nurses and directors of participating nursing homes. We would like also to thank the helpful participation of Charlotte Laborde PharmD, PhD, Flavie Boyé, PharmD, Fiona Chautant, PharmD, Laurie Boccanfuso, PharmD and Audrey Bigot PharmD, who conducted the Drug Utilization Review. The contributors received no financial compensation.

The Corresponding Author affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned (and, if relevant, registered) have been explained.

REFERENCES

- 346 1. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges
347 ahead. *Lancet Lond Engl*. 3 oct 2009;374(9696):1196-208.
- 348 2. Handler SM, Wright RM, Ruby CM, Hanlon JT. Epidemiology of medication-related
349 adverse events in nursing homes. *Am J Geriatr Pharmacother*. sept 2006;4(3):264-72.
- 350 3. Rolland Y, Abellan van Kan G, Hermabessiere S, Gerard S, Guyonnet Gillette S, Vellas
351 B. Descriptive study of nursing home residents from the REHPA network. *J Nutr Health*
352 *Aging*. oct 2009;13(8):679-83.
- 353 4. Onder G, Liperoi R, Fialova D, Topinkova E, Tosato M, Danese P, et al. Polypharmacy
354 in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. *J Gerontol A Biol Sci*
355 *Med Sci*. juin 2012;67(6):698-704.
- 356 5. Moore KL, Boscardin WJ, Steinman MA, Schwartz JB. Age and sex variation in
357 prevalence of chronic medical conditions in older residents of U.S. nursing homes. *J Am*
358 *Geriatr Soc*. avr 2012;60(4):756-64.
- 359 6. de Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, Piau C, Bouget C, Cayla F, et al. A
360 multicentric individually-tailored controlled trial of education and professional support
361 to nursing home staff: research protocol and baseline data of the IQUARE study. *J Nutr*
362 *Health Aging*. févr 2013;17(2):173-8.
- 363 7. Shi S, Mörike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy.
364 *Eur J Clin Pharmacol*. févr 2008;64(2):183-99.
- 365 8. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate
366 prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin*
367 *Pharmacol*. mai 2010;69(5):543-52.
- 368 9. Cool C, Cestac P, Laborde C, Lebaudy C, Rouch L, Lepage B, et al. Potentially
369 inappropriate drug prescribing and associated factors in nursing homes. *J Am Med Dir*
370 *Assoc*. 2014;15(11):850.e1-9.
- 371 10. Barnett K, McCowan C, Evans JMM, Gillespie ND, Davey PG, Fahey T. Prevalence and
372 outcomes of use of potentially inappropriate medicines in older people: cohort study
373 stratified by residence in nursing home or in the community. *BMJ Qual Saf*. mars
374 2011;20(3):275-81.
- 375 11. Halvorsen KH, Ruths S, Granas AG, Viktil KK. Multidisciplinary intervention to
376 identify and resolve drug-related problems in Norwegian nursing homes. *Scand J Prim*
377 *Health Care*. juin 2010;28(2):82-8.
- 378 12. Haasum Y, Fastbom J, Johnell K. Institutionalization as a risk factor for inappropriate
379 drug use in the elderly: a Swedish nationwide register-based study. *Ann Pharmacother*.
380 mars 2012;46(3):339-46.
- 381 13. Herr M, Grondin H, Sanchez S, Armaingaud D, Blochet C, Vial A, et al. Polypharmacy
382 and potentially inappropriate medications: a cross-sectional analysis among 451 nursing
383 homes in France. *Eur J Clin Pharmacol*. 16 janv 2017;

- 384 14. Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS, Rozenfeld S. Inappropriate medication use
385 among the elderly: a systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr.* 30
386 nov 2011;11:79.
- 387 15. Johnell K, Fastbom J, Rosén M, Leimanis A. Inappropriate drug use in the elderly: a
388 nationwide register-based study. *Ann Pharmacother.* juill 2007;41(7):1243-8.
- 389 16. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Incidence and
390 preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med.* 1 août
391 2000;109(2):87-94.
- 392 17. Kuijpers MAJ, van Marum RJ, Egberts ACG, Jansen PAF, OLDY (Old people Drugs &
393 dYsregulations) Study Group. Relationship between polypharmacy and
394 underprescribing. *Br J Clin Pharmacol.* janv 2008;65(1):130-3.
- 395 18. Bradley MC, Fahey T, Cahir C, Bennett K, O'Reilly D, Parsons C, et al. Potentially
396 inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a cross-sectional study
397 using the Northern Ireland Enhanced Prescribing Database. *Eur J Clin Pharmacol.* oct
398 2012;68(10):1425-33.
- 399 19. O'Mahony D, Cherubini A, Petrovic M. Optimizing pharmacotherapy in older patients:
400 a European perspective. *Drugs Aging.* 1 juin 2012;29(6):423-5.
- 401 20. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the
402 STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially
403 inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and
404 economic impact. *J Clin Pharm Ther.* oct 2013;38(5):360-72.
- 405 21. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a
406 systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol.* janv
407 2014;70(1):1-11.
- 408 22. Hughes CM, Cooper JA, Ryan C. Going beyond the numbers - a call to redefine
409 polypharmacy. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2014;77(6):915-6.
- 410 23. Morley JE. Inappropriate drug prescribing and polypharmacy are major causes of poor
411 outcomes in long-term care. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(11):780-2.
- 412 24. Perri M 3rd, Menon AM, Deshpande AD, Shinde SB, Jiang R, Cooper JW, et al.
413 Adverse outcomes associated with inappropriate drug use in nursing homes. *Ann
414 Pharmacother.* mars 2005;39(3):405-11.
- 415 25. Caffrey C. Potentially preventable emergency department visits by nursing home
416 residents: United States, 2004. *NCHS Data Brief.* avr 2010;(33):1-8.
- 417 26. da Silva DT, Santos APAL, Aguiar PM, da Silva WB, de Lyra DP. Analysis of research
418 quality regarding pharmaceutical intervention in elderly residents of long-term care
419 facilities: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* juill 2010;58(7):1404-6.

- 420 27. Marcum ZA, Handler SM, Wright R, Hanlon JT. Interventions to improve suboptimal
421 prescribing in nursing homes: A narrative review. *Am J Geriatr Pharmacother*. juin
422 2010;8(3):183-200.
- 423 28. Loganathan M, Singh S, Franklin BD, Bottle A, Majeed A. Interventions to optimise
424 prescribing in care homes: systematic review. *Age Ageing*. mars 2011;40(2):150-62.
- 425 29. Verrue CLR, Petrovic M, Mehuys E, Remon JP, Vander Stichele R. Pharmacists'
426 interventions for optimization of medication use in nursing homes : a systematic review.
427 *Drugs Aging*. 2009;26(1):37-49.
- 428 30. Alldred DP, Kennedy M-C, Hughes C, Chen TF, Miller P. Interventions to optimise
429 prescribing for older people in care homes. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 févr
430 2016;2:CD009095.
- 431 31. Forsetlund L, Eike MC, Gjerberg E, Vist GE. Effect of interventions to reduce
432 potentially inappropriate use of drugs in nursing homes: a systematic review of
433 randomised controlled trials. *BMC Geriatr*. 2011;11:16.
- 434 32. de Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, Piau C, Bouget C, Cayla F, et al.
435 Indicators of benzodiazepine use in nursing home residents in France: a cross-sectional
436 study. *J Am Med Dir Assoc*. janv 2013;14(1):29-33.
- 437 33. de Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, Rolland Y. Potential underuse of
438 analgesics for recognized pain in nursing home residents with dementia: a cross-
439 sectional study. *Pain*. nov 2013;154(11):2427-31.
- 440 34. de Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, Piau C, Bouget C, Cayla F, et al.
441 Prevalence and associations of the use of proton-pump inhibitors in nursing homes: a
442 cross-sectional study. *J Am Med Dir Assoc*. avr 2013;14(4):265-9.
- 443 35. Laffon de Mazières C, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, de Souto Barreto P, Rolland Y.
444 Organizational Factors Associated With Inappropriate Neuroleptic Drug Prescribing in
445 Nursing Homes: A Multilevel Approach. *J Am Med Dir Assoc*. 1 juill 2015;16(7):590-
446 7.
- 447 36. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
448 Guidelines for ATC classification and DDD assignment. [Internet]. [cité 29 janv 2014].
449 Disponible sur: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- 450 37. Ministère des affaires sociales et de la santé. Base de données publique des médicaments
451 [Internet]. [cité 13 déc 2013]. Disponible sur: [http://base-donnees-](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/)
452 [publique.medicaments.gouv.fr/](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/)
- 453 38. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). ANSM :
454 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13
455 déc 2013]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>
- 456 39. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the
457 elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. août 2007;63(8):725-31.

- 458 40. Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandations de bonnes pratique clinique chez les
459 personnes âgées [Internet]. [cité 13 déc 2013]. Disponible sur: [http://www.has-](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/fr/recherche?portlet=c_39085&text=personnes+%C3%A2g%C3%A9es&opSearch=&lang=fr&FACET_TYPE=guidelines)
460 [sante.fr/portail/jcms/c_39085/fr/recherche?portlet=c_39085&text=personnes+%C3%A2](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/fr/recherche?portlet=c_39085&text=personnes+%C3%A2g%C3%A9es&opSearch=&lang=fr&FACET_TYPE=guidelines)
461 [g%C3%A9es&opSearch=&lang=fr&FACET_TYPE=guidelines](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/fr/recherche?portlet=c_39085&text=personnes+%C3%A2g%C3%A9es&opSearch=&lang=fr&FACET_TYPE=guidelines)
- 462 41. Hox J. Applied multilevel analysis. 1995;
- 463 42. Hosmer D, Lemeshow S. Model building strategies and methods for logistic regression.
464 In: applied logistic regression. 2 nd ed. 2000;92-142.
- 465 43. Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, Lemeshow S. A comparison of goodness-of-fit
466 tests for the logistic regression model. Stat Med. 15 mai 1997;16(9):965-80.
- 467 44. de Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Cestac P, Vellas B, Rolland Y. Effects of a
468 geriatric intervention aiming to improve quality care in nursing homes on
469 benzodiazepine use and discontinuation. Br J Clin Pharmacol. avr 2016;81(4):759-67.
- 470 45. Johansson T, Abuzahra ME, Keller S, Mann E, Faller B, Sommerauer C, et al. Impact of
471 strategies to reduce polypharmacy on clinically relevant endpoints: a systematic review
472 and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. août 2016;82(2):532-48.
- 473 46. Portilla A, Torres D, Machado-Duque ME, Machado-Alba JE. [Intervention in the
474 prescribing of the combination of an angiotensin converting enzyme inhibitor and an
475 angiotensin-II receptor blocker]. Aten Primaria. avr 2016;48(4):272-4.
- 476 47. Machado-Alba JE, Giraldo-Giraldo C, Aguirre Novoa A. [Results of an intervention to
477 reduce potentially inappropriate prescriptions of beta blockers and calcium channel
478 blockers]. Rev Calid Asist Organo Soc Espanola Calid Asist. juin 2016;31(3):134-40.
- 479 48. Gaviria-Mendoza A, Machado-Alba JE, Castaño-Montoya JP, Machado-Duque ME,
480 Giraldo-Giraldo C. Endpoints in strategies to reduce polypharmacy. Br J Clin
481 Pharmacol. févr 2017;83(2):432-3.
- 482 49. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H, et al.
483 A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or
484 older: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 11 mai 2009;169(9):894-900.
- 485 50. Bergkvist A, Midlöv P, Höglund P, Larsson L, Eriksson T. A multi-intervention
486 approach on drug therapy can lead to a more appropriate drug use in the elderly. LMM-
487 Landskrona Integrated Medicines Management. J Eval Clin Pract. août 2009;15(4):660-
488 7.
- 489 51. Hellström LM, Bondesson A, Höglund P, Midlöv P, Holmdahl L, Rickhag E, et al.
490 Impact of the Lund Integrated Medicines Management (LIMM) model on medication
491 appropriateness and drug-related hospital revisits. Eur J Clin Pharmacol. juill
492 2011;67(7):741-52.
- 493 52. Scullin C, Hogg A, Luo R, Scott MG, McElhany JC. Integrated medicines management -
494 can routine implementation improve quality? J Eval Clin Pract. août 2012;18(4):807-15.

- 495 53. Récoché I, Lebaudy C, Cool C, Sourdet S, Piau A, Lapeyre-Mestre M, et al. Potentially
496 inappropriate prescribing in a population of frail elderly people. *Int J Clin Pharm.* févr
497 2017;39(1):113-9.
- 498 54. Nkansah N, Mostovetsky O, Yu C, Chheng T, Beney J, Bond CM, et al. Effect of
499 outpatient pharmacists' non-dispensing roles on patient outcomes and prescribing
500 patterns. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 juill 2010;(7):CD000336.
- 501 55. Hanlon JT, Schmader KE, Boult C, Artz MB, Gross CR, Fillenbaum GG, et al. Use of
502 inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc.* janv 2002;50(1):26-
503 34.
- 504
- 505

506 **LEGENDS**

507 **Figure 1. Flowchart of nursing homes and study subjects**

508

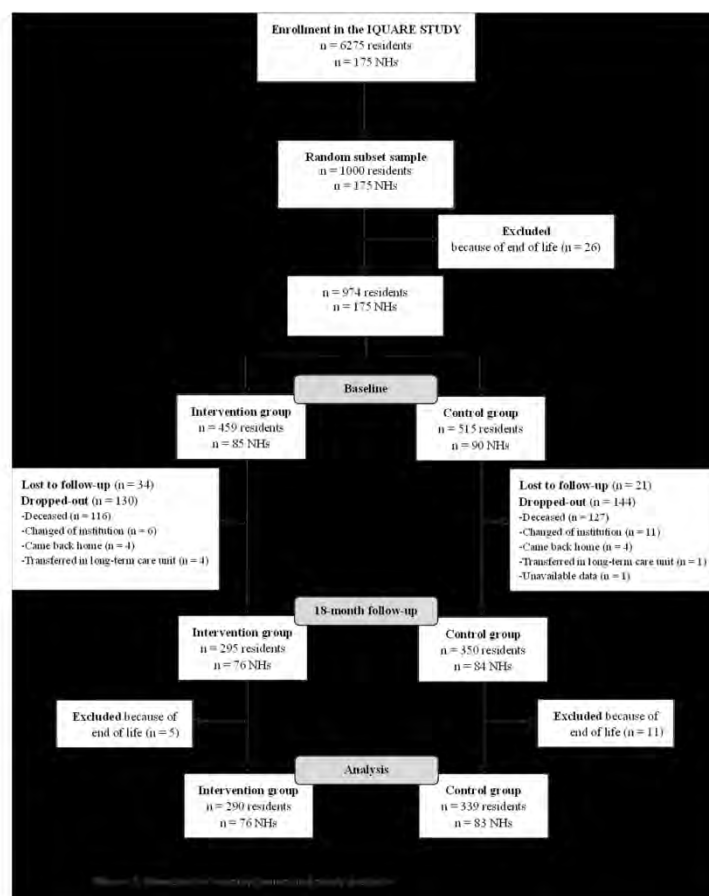


Figure 1. Flowchart of nursing homes and study subjects

202x254mm (150 x 150 DPI)

Table 1. Resident characteristics and prevalence of potentially inappropriate drug prescribing (PIDP) at the follow-up time-point according to the intervention

| | Residents (n=629) | | |
|--|--------------------------|---------------------|----------------------|
| | Intervention, n = 290 | Control, n = 339 | P Value ^a |
| Primary outcome measure (PIDP), No. (%) | 189 (65.2) | 237 (69.9) | .20 |
| Drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio, No. (%) | 179 (61.7) | 220 (64.9) | .41 |
| According to the Laroche list, No. (%) | 60 (20.7) | 64 (18.9) | .57 |
| According to clinical and biological patients' data, No. (%) | 152 (52.4) | 196 (57.8) | .17 |
| Drug with questionable efficacy according to the Laroche list, No. (%) | 9 (3.1) | 14 (4.1) | .89 |
| Absolute contraindication, No. (%) | 19 (6.5) | 20 (5.9) | .73 |
| Significant drug-drug interaction, No. (%) | 11 (3.8) | 18 (5.3) | .37 |
| Resident characteristics | | | |
| Age, mean (SD), (years) ^b | 87.8 [8.1] | 86.4 [9.0] | .04 |
| Gender, No. (%) | | | .40 |
| Men | 76 (26.2) | 99 (29.2) | |
| Women | 214 (73.8) | 240 (70.8) | |
| ADL score, No. (%) | | | .14 |
| 0 to 2 | 149 (51.4) | 193 (57.0) | |
| 2.5 to 4 | 59 (20.3) | 73 (21.5) | |
| 4.5 to 6 | 82 (28.3) | 73 (21.5) | |
| Charlson Comorbidity Index, No. (%) | | | .86 |
| 0 | 84 (29.0) | 92 (27.1) | |
| 1 | 74 (25.5) | 91 (26.9) | |
| ≥ 2 | 132 (45.5) | 156 (46.0) | |
| No. drugs prescribed, mean (SD) | 8.1 [3.6] | 8.4 [3.6] | .34 |
| Re-evaluation of drug prescriptions (ref. no), No. (%) | 206 (71.0) | 239 (70.5) | .88 |
| Hospitalization in the 12 months before the follow-up time-point, No. (%) ^c | | | .02 |
| 0 | 228 (78.6) | 235 (69.3) | |
| 1 | 41 (14.1) | 74 (21.8) | |
| ≥ 2 | 20 (6.9) | 30 (8.8) | |
| Diet with nutritional supplement (ref. no), No. (%) | 29 (10.0) | 31 (10.7) | .72 |
| Fall in the 12 months before the follow-up time-point (ref. no), No. (%) | 113 (39.0) | 150 (44.2) | .18 |
| Diseases, No. (%) | | | |
| Congestive heart failure (ref. no) | 57 (19.7) | 70 (20.6) | .76 |
| Peripheral vascular disease (ref. no) | 75 (25.9) | 92 (27.1) | .72 |
| Myocardial infarction (ref. no) | 32 (11.0) | 44 (13.0) | .46 |
| Stroke (no hemiplegia) (ref. no), | 51 (17.6) | 60 (17.7) | .97 |
| Epilepsy (ref. no) | 15 (5.2) | 23 (6.8) | .40 |
| Diabetes (ref. no) | 45 (15.5) | 58 (17.1) | .59 |
| Chronic lung disease (ref. no) | 42 (14.5) | 49 (14.5) | .99 |
| Peptic ulcer (ref. no) | 6 (2.1) | 24 (7.1) | <.01 |
| Dementia (ref. no) | 128 (44.1) | 143 (42.2) | .62 |
| Depression (ref. no or don't know) | 83 (28.6) | 110 (32.4) | .30 |
| Psychiatric disease, excluding depression (ref. no) | 51 (17.6) | 64 (18.9) | .68 |

^aComparison between residents with potentially inappropriate drug prescribing (PIDP) and residents without PIDP at the follow-up time-point.

^bMissing data for 1 resident.

^cMissing data for 1 resident.

Table 2. Nursing home characteristics (level 2) and comparison between residents with potentially inappropriate drug prescribing (PIDP) and residents without PIDP at the follow-up time-point

| Nursing home characteristics | Nursing Homes, n = 159 | Residents, n = 629 | | P Value ^a |
|---|------------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|
| | | With PIDP, n = 426 | Without PIDP, n = 203 | |
| Intervention, No. (%) ^b | | | | .20 |
| No | 86 (52.8) | 237 (55.6) | 102 (50.2) | |
| Yes | 77 (47.2) | 189 (44.4) | 101 (49.8) | |
| Ownership status, No. (%) | | | | .17 |
| Public | 78 (47.9) | 216 (50.7) | 91 (44.8) | |
| Private (nonprofit and for profit) | 85 (52.1) | 210 (49.3) | 112 (55.2) | |
| Geographical location, No. (%) | | | | .87 |
| Rural (< 2000 inhabitants) | 59 (36.2) | 141 (33.1) | 63 (31.0) | |
| Semi-rural (2000 to 9999 inhabitants) | 44 (27.0) | 121 (28.4) | 59 (29.1) | |
| Urban (> 9999 inhabitants) | 60 (36.8) | 164 (38.5) | 81 (39.9) | |
| Comprehensive geriatric care network, No. (%) | | | | .53 |
| No | 82 (50.3) | 209 (49.1) | 105 (51.7) | |
| Yes | 81 (49.7) | 217 (50.9) | 98 (48.3) | |
| Special Care Unit, No. (%) | | | | .003 |
| No | 96 (58.9) | 269 (63.1) | 103 (50.7) | |
| Yes | 67 (41.1) | 157 (36.9) | 100 (49.3) | |
| Pharmacy for internal usage, No. (%) ^c | | | | .18 |
| No | 137 (84.0) | 339 (79.6) | 171 (84.2) | |
| Yes | 23 (14.1) | 81 (19.0) | 30 (14.8) | |
| Computerized medical charts, No. (%) ^d | | | | .73 |
| No | 15 (9.2) | 48 (11.3) | 21 (10.3) | |
| Yes | 146 (89.6) | 374 (87.8) | 180 (88.7) | |
| Drug formulary used by general practitioners, No. (%) | | | | .66 |
| No | 108 (66.3) | 277 (65.0) | 129 (63.5) | |
| Yes | 52 (31.9) | 143 (33.6) | 72 (35.5) | |
| General practitioners per 100 NH beds, mean (SD) ^e | 17.9 [11.3] | 17.1 [10.7] | 17.0 [11.0] | .88 |
| Training of coordinating physician, No. (%) | | | | .23 |
| High | 99 (60.7) | 279 (65.5) | 126 (62.1) | |
| Intermediate | 41 (25.2) | 101 (23.7) | 60 (29.6) | |
| Low | 23 (14.1) | 46 (10.8) | 17 (8.4) | |
| Access to geriatric advice and/or to hospitalization in a geriatric unit, No. (%) | | | | .87 |
| None or difficult | 13 (8.0) | 30 (7.0) | 15 (7.4) | |
| Very easy or easy | 150 (92.0) | 396 (93.0) | 188 (92.6) | |
| Access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit, No. (%) | | | | .02 |
| None or difficult | 62 (38.0) | 151 (35.4) | 91 (44.8) | |
| Very easy or easy | 101 (62.0) | 275 (64.6) | 112 (55.2) | |

Abbreviations: SD, Standard Deviation.

^aComparison between residents with potentially inappropriate drug prescribing (PIDP) and residents without PIDP at the follow-up time-point. ^bIntervention: Yes, audit and feedback intervention associated to cooperative work meetings to hospital geriatricians and NH staff; No, audit and feedback only. ^cMissing data for 8 residents. ^dMissing data for 6 residents. ^eMissing data for 27 residents.

Table 3. Variation of prevalence of potentially inappropriate drug prescribing (PIDP) and other potential drug-related problems among residents between baseline and the follow-up time-point

| | Baseline Residents, n = 974 | | Follow-up time-point Residents, n = 629 | | Variation between the 2 time-points (%) | | |
|---|-----------------------------|------------------|---|------------------|---|--------------|---------|
| | Intervention, n = 459 | Control, n = 515 | Intervention, n = 290 | Control, n = 339 | Intervention + Control | Intervention | Control |
| Potential drug-related problems | | | | | | | |
| Primary outcome measure (PIDP), No. (%) | 316 (68.8) | 372 (72.2) | 189 (65.2) | 237 (69.9) | -2.9 | -3.6 | -2.3 |
| Drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio, No. (%) | 298 (64.9) | 358 (69.5) | 179 (61.7) | 220 (64.9) | -1.9 | -3.2 | -4.6 |
| According to the Laroche list, No. (%) | 115 (25.0) | 95 (18.4) | 60 (20.7) | 64 (18.9) | -1.9 | -4.3 | +0.5 |
| According to clinical and biological patients' data, No. (%) | 245 (53.4) | 324 (62.9) | 152 (52.4) | 196 (57.8) | -2.9 | -1.0 | -5.1 |
| Drug with questionable efficacy according to the Laroche list, No. (%) | 30 (6.5) | 28 (5.4) | 9 (3.1) | 14 (4.1) | -2.2 | -3.4 | -1.3 |
| Absolute contraindication, No. (%) | 22 (4.8) | 26 (5.0) | 19 (6.5) | 20 (5.9) | +1.3 | +1.7 | +0.9 |
| Significant drug-drug interaction, No. (%) | 22 (4.8) | 22 (4.3) | 11 (3.8) | 18 (5.3) | +0.1 | -1.0 | +1.0 |
| Other potential drug-related problems | | | | | | | |
| Drug with questionable efficacy (except those in the Laroche list), No. (%) | 73 (15.9) | 78 (15.1) | 34 (11.7) | 43 (12.7) | -3.3 | -4.2 | -2.4 |
| Presence of untreated condition, No. (%) ^a | 367 (80.0) | 411 (79.8) | 210 (72.4) | 268 (79.1) | -3.9 | -7.6 | -0.7 |
| A drug should be added to have an optimum treatment, No. (%) | 38 (8.3) | 42 (8.2) | 23 (7.9) | 35 (10.3) | +1.0 | -0.4 | +2.1 |
| The same drug prescribed twice or more, No. (%) | 21 (4.6) | 15 (2.9) | 6 (2.1) | 9 (2.6) | -1.3 | -2.5 | -0.3 |
| Concomitant prescription of psychotropic drugs: ≥ 3 , No. (%) | 95 (20.7) | 126 (24.5) | 58 (20.0) | 82 (24.2) | -0.4 | -0.7 | -0.3 |
| ≥ 2 antipsychotics, No. (%) | 23 (5.0) | 47 (9.1) | 14 (4.8) | 21 (6.2) | -1.6 | -0.2 | -2.9 |
| ≥ 2 benzodiazepines, No. (%) | 9 (2.0) | 5 (1.0) | 8 (2.8) | 6 (1.8) | +0.8 | +0.8 | +0.8 |
| ≥ 2 anxiolytic benzodiazepines, No. (%) | 9 (2.0) | 3 (0.6) | 6 (2.1) | 5 (1.5) | +0.5 | +0.1 | +0.9 |
| ≥ 2 hypnotic benzodiazepines, No. (%) | 1 (0.2) | 2 (0.4) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | +0.2 | +0.5 | -0.1 |
| ≥ 2 antidépresseurs ou plus, No. (%) | 3 (0.6) | 10 (1.9) | 4 (1.4) | 3 (0.9) | -0.2 | +0.8 | -1.0 |
| Concomitant prescription of diuretics: ≥ 2 , No. (%) | 22 (4.8) | 16 (3.1) | 8 (2.8) | 9 (2.7) | +1.2 | -2.0 | -0.4 |
| Concomitant prescription of antihypertensive drugs: ≥ 4 , No. (%) | 21 (4.6) | 22 (4.3) | 10 (3.4) | 15 (4.4) | +0.4 | -1.2 | +0.1 |

^aMainly represented by no prescription of vitamin D.

Table 4. Resident and nursing home characteristics associated with potentially inappropriate drug prescribing (PIDP) at the follow-up time-point: Multivariable logistic regression

| | Multilevel logistic regression ^a | | Fixed effects logistic regression ^b | | |
|---|---|------------------|--|-----------|---------|
| | Model 1 (empty model) | | Final adjusted model ^c | | |
| | | | OR | 95% CI | P Value |
| Fixed effects | | | | | |
| <i>Nursing Home characteristics</i> | | | | | |
| Intervention | | | | | .04 |
| No | | | 1 | - | |
| Yes | | | 0.63 | 0.40-0.99 | |
| Comprehensive geriatric care network | | | | | .20 |
| No | | | 1 | - | |
| Yes | | | 1.35 | 0.86-2.12 | |
| Access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit | | | | | .02 |
| None or difficult | | | 1 | - | |
| Very easy or easy | | | 1.53 | 1.07-2.18 | |
| Special care unit | | | | | <.01 |
| No | | | 1 | - | |
| Yes | | | 0.60 | 0.42-0.85 | |
| <i>Resident characteristics</i> | | | | | |
| Age, (years) ^d | | | 0.99 | 0.98-1.02 | .96 |
| Gender | | | | | .86 |
| Men | | | 1 | - | |
| Women | | | 0.96 | 0.64-1.45 | |
| Charlson Comorbidity Index | | | | | .006 |
| 0 | | | 1 | - | |
| 1 | | | 1.38 | 0.87-2.19 | |
| ≥ 2 | | | 2.01 | 1.31-3.08 | |
| Fall in the 12 months before the follow-up time-point | | | | | .01 |
| No | | | 1 | - | |
| Yes | | | 0.63 | 0.44-0.90 | |
| Hospitalization in the 12 months before the follow-up time-point ^e | | | | | .33 |
| 0 | | | 1 | - | |
| 1 | | | 0.91 | 0.57-1.45 | |
| ≥ 2 | | | 1.65 | 0.80-3.40 | |
| Random effect | variance | P Value | - | - | - |
| Nursing Home | 0.23 | .06 ^f | - | - | - |

Abbreviations: OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval.

^aMultilevel models with level 1 (residents, n=627) and level 2 (nursing homes, n=159). ^bFixed effects logistic regression (n=627 residents).^cMultivariate analysis initially including the following variables: resident characteristics: age, gender, Charlson Comorbidity Index, fall in the last 12 months, hospitalization in the last 12 months, dementia, re-evaluation of drug prescriptions, diet with nutritional supplement; nursing home characteristics: intervention, comprehensive geriatric care network, special care unit, ownership status, pharmacy for internal usage, access to psychiatric advice and/or to hospitalization in a psychiatric unit. ^dMissing data for 1 resident. ^eMissing data for 1 resident. ^fNo random effect (variance not significantly different from zero).

Supplemental Table 1. Characteristics of residents (level 1) present at the two time-points and comparison between residents with potentially inappropriate drug prescribing (PIDP) and residents without PIDP at the follow-up time-point

| Resident characteristics | Residents | | | |
|--|--------------|-----------------------------|---------------------|----------------------|
| | At baseline | At the follow-up time-point | | |
| | Total, n=629 | With PIDP, n=426 | Without PIDP, n=203 | P value ^a |
| Age, mean (SD), (years) ^b | 85.1 [8.6] | 86.9 [8.7] | 87.4 [8.5] | .52 |
| Gender, No. (%) | | | | .51 |
| Men | 175 (27.8) | 122 (28.6) | 53 (26.1) | |
| Women | 454 (72.2) | 304 (71.4) | 150 (73.9) | |
| ADL score, No. (%) | | | | .60 |
| 0 to 2 | 269 (42.8) | 227 (53.3) | 115 (56.7) | |
| 2.5 to 4 | 149 (23.7) | 94 (22.1) | 38 (18.7) | |
| 4.5 to 6 | 211 (33.5) | 105 (24.6) | 50 (24.6) | |
| Charlson Comorbidity Index, No. (%) | | | | .005 |
| 0 | 201 (32.0) | 105 (24.6) | 71 (35.0) | |
| 1 | 172 (27.3) | 108 (25.4) | 57 (28.1) | |
| ≥ 2 | 256 (40.7) | 213 (50.0) | 75 (36.9) | |
| No. drugs prescribed, mean (SD) | 8.0 [3.3] | 9.1 [3.4] | 6.5 [3.3] | <.001 |
| Re-evaluation of drug prescriptions (ref. no), No. (%) | 445 (70.7) | 313 (73.5) | 132 (65.0) | .03 |
| Hospitalization in the 12 months before the follow-up time-point, No. (%) ^c | | | | .28 |
| 0 | 442 (70.3) | 310 (72.8) | 153 (75.4) | |
| 1 | 129 (20.5) | 77 (18.1) | 38 (18.7) | |
| ≥ 2 | 39 (6.2) | 39 (9.1) | 11 (5.4) | |
| Diet with nutritional supplement (ref. no), No. (%) | 60 (9.5) | 35 (8.2) | 25 (12.3) | .10 |
| Fall in the 12 months before the follow-up time-point (ref. no), No. (%) | 254 (40.4) | 164 (38.5) | 99 (48.8) | .01 |
| Diseases, No. (%) | | | | |
| Congestive heart failure (ref. no) | 111 (17.6) | 94 (22.1) | 33 (16.3) | .09 |
| Peripheral vascular disease (ref. no) | 120 (19.1) | 125 (29.3) | 42 (20.7) | .02 |
| Myocardial infarction (ref. no) | 62 (9.9) | 57 (13.4) | 19 (9.4) | .15 |
| Stroke (no hemiplegia) (ref. no) | 85 (13.5) | 79 (18.5) | 32 (15.8) | .39 |
| Epilepsy (ref. no) | 30 (4.8) | 28 (6.6) | 10 (4.9) | .42 |
| Diabetes (ref. no) | 99 (15.7) | 74 (17.4) | 29 (14.3) | .33 |
| Chronic lung disease (ref. no) | 67 (10.6) | 71 (16.7) | 20 (9.9) | .02 |
| Peptic ulcer (ref. no) | 37 (5.9) | 20 (4.7) | 10 (4.9) | .90 |
| Dementia (ref. no) | 235 (37.4) | 166 (39.0) | 105 (51.7) | .002 |
| Depression (ref. no or don't know) | 203 (32.3) | 142 (33.3) | 51 (25.1) | .04 |
| Psychiatric disease, excluding depression (ref. no) | 130 (20.7) | 75 (17.6) | 40 (19.7) | .52 |
| Drug prescriptions, No. (%) | | | | |
| Antithrombotic agents (ref. no) | 317 (50.4) | 238 (55.9) | 88 (43.3) | .003 |
| Anxiolytics (ref. no) | 276 (43.9) | 199 (46.7) | 67 (33.0) | <.001 |
| Antidepressants (ref. no) | 272 (43.2) | 181 (42.5) | 67 (33.0) | .02 |
| Antipsychotics (ref. no) | 181 (28.8) | 150 (35.2) | 35 (17.2) | <.0001 |
| Proton pump inhibitors (ref. no) | 243 (38.6) | 232 (54.5) | 16 (7.9) | <.0001 |

Abbreviations: SD, Standard Deviation; ADL, Activities of Daily Living.

^aComparison between residents with potentially inappropriate drug prescribing (PIDP) and residents without PIDP at the follow-up time-point.

^bMissing data for 1 resident.

^cMissing data for 19 residents at baseline and for 1 resident at the follow-up time-point.

British Journal of Clinical Pharmacology

British Pharmacological Society

Supplemental Table 2. Most frequent inappropriate drugs prescribed according to each component of PIDP at the follow-up time-point (n=629)

| Components of PIDP | Drug class | Drug | Residents, No. (%) |
|--|--|--|--------------------|
| Drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to the Laroche list ³⁹ | | | 124 (19.7) |
| | Anxiolytics | | 93 (14.8) |
| | | bromazepam | 32 (5.1) |
| | | prazepam | 25 (4.0) |
| | | hydroxyzine | 20 (3.2) |
| | | potassium chlorazepate | 9 (1.4) |
| | Antiemetics and antinauseants | metopimazine | 8 (1.3) |
| | Muscle relaxants, other centrally acting agents | baclofen | 8 (1.3) |
| Drug with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to clinical and biological patients' data | | | 348 (55.3) |
| Not recommended ^{27,38,40} | | | 206 (32.7) |
| | Neuroleptics ^a | | 72 (11.5) |
| | | risperidone | 20 (3.2) |
| | | tiapride | 19 (3.0) |
| | | haloperidol | 18 (2.9) |
| | Organic nitrates | glyceryl trinitrate | 43 (6.8) |
| | Tertiary amines (all) | | 32 (5.1) |
| | | trihexiphenidyl | 22 (3.5) |
| | | tropatepine | 9 (1.4) |
| | Analgesics and antipyretics | | 22 (3.5) |
| | | paracetamol, effervescent form ^b | 16 (2.5) |
| | | paracetamol, combinations with psycholeptics | 6 (0.9) |
| | Preparations inhibiting uric acid production | | 21 (3.3) |
| | | allopurinol | 17 (2.7) |
| | | febuxostat | 4 (0.6) |
| | Selective calcium channel blockers with direct cardiac effects | verapamil | 11 (1.7) |
| | Vasodilators used in cardiac diseases | nicorandil ^c | 11 (1.7) |

Supplemental Table 2. Most frequent inappropriate drugs prescribed according to each component of PIDP at the follow-up time-point (n=629) (continued)

| Components of PIDP | Drug class | Drug | Residents, No. (%) |
|---|--|---|--------------------|
| Off-label use ^{17,38} | | | 196 (31.2) |
| | Proton pump inhibitors (all) | | 192 (30.5) |
| | | esomeprazole | 72 (11.5) |
| | | omeprazole | 50 (7.9) |
| | | lansoprazole | 27 (4.3) |
| Drug with questionable efficacy according to the Laroche list ³⁹ | | | 23 (3.7) |
| | Peripheral vasodilators | | 10 (1.6) |
| | | naftidrofuryl | 9 (1.4) |
| | | nicergoline | 1 (0.1) |
| | Anti-dementia drugs | Ginkgo-biloba | 5 (0.8) |
| Absolute contraindication ^{37,38} | | | 39 (6.2) |
| Severe renal insufficiency | | | 7 (1.1) |
| | Bisphosphonates (all) | | 3 (0.5) |
| | | risedronic acid | 1 (0.1) |
| | | zoledronic acid | 1 (0.1) |
| | | alfuzosin | 2 (0.3) |
| | Drugs used in benign prostatic hypertrophy | | |
| Elderly | Antibacterials for systemic use | fosfomycin | 5 (0.8) |
| Severe hepatic disease | | | 4 (0.6) |
| | Benzodiazepine related drugs (all) | zopiclone | 1 (0.1) |
| | Anxiolytics, benzodiazepine derivatives (all) | oxazepam | 1 (0.1) |
| | Antiepileptics, benzodiazepine derivatives (all) | clonazepam | 1 (0.1) |
| | Antiepileptics, fatty acid derivatives | valproic acid | 1 (0.1) |
| | Antimetabolites, folic acid analogues | methotrexate | 1 (0.1) |
| Significant drug-drug interactions ^{37,38} | | | 29 (4.6) |
| | Proton pump inhibitors with antiplatelet agent | esomeprazole with clopidogrel, or lansoprazole with clopidogrel | 14 (2.2) |

³⁷Not recommended if resident has neither psychiatric disease nor aggressive behavior.³⁸Not recommended if resident has congestive heart failure or myocardial infarction.

Supplemental Table 3. Resident and nursing home characteristics associated with the prescription of drugs with an unfavorable benefit-to-risk ratio according to the Laroche list at the follow-up time-point: Multivariable logistic regression

| | Multilevel models ^a | | | | | |
|---|--------------------------------|----------------------|-----------|---------|---|-----------|
| | Model 1 (empty model) | Model 2 ^b | | | Final adjusted model ^c (full model) | |
| | | OR | 95% CI | P value | OR | 95% CI |
| Fixed effects | | | | | | |
| <i>Nursing Home characteristics (level 2)</i> | | | | | | |
| Intervention | | | | | | .64 |
| No | | | | | 1 | - |
| Yes | | | | | 1.11 | 0.71-1.74 |
| Special Care Unit | | | | | | <.001 |
| No | | | | | 1 | - |
| Yes | | | | | 0.43 | 0.26-0.70 |
| <i>Resident characteristics (level 1)</i> | | | | | | |
| Age, (years) ^d | | 0.97 | 0.95-0.99 | .03 | 0.97 | 0.95-0.99 |
| Gender | | | | .01 | | .01 |
| Men | | 1 | - | | 1 | - |
| Women | | 2.01 | 1.18-3.43 | | 1.95 | 1.15-3.31 |
| Dementia | | | | <.001 | | <.001 |
| No | | 1 | - | | 1 | - |
| Yes | | 0.39 | 0.24-0.62 | | 0.42 | 0.26-0.68 |
| Charlson Comorbidity Index | | | | .72 | | .72 |
| 0 | | 1 | - | | 1 | - |
| 1 | | 1.09 | 0.62-1.94 | | 1.10 | 0.62-1.94 |
| ≥ 2 | | 0.88 | 0.52-1.48 | | 0.89 | 0.53-1.48 |
| Re-evaluation of drug prescriptions | | | | .25 | | 0.29 |
| No | | 1 | - | | 1 | - |
| Yes | | 1.35 | 0.81-2.24 | | 1.30 | 0.79-2.13 |
| Random effect | variance | P value | variance | | variance | |
| Nursing Home | 0.37 | 0.03 ^e | 0.37 | | 0.19 | |

Abbreviations: OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval.

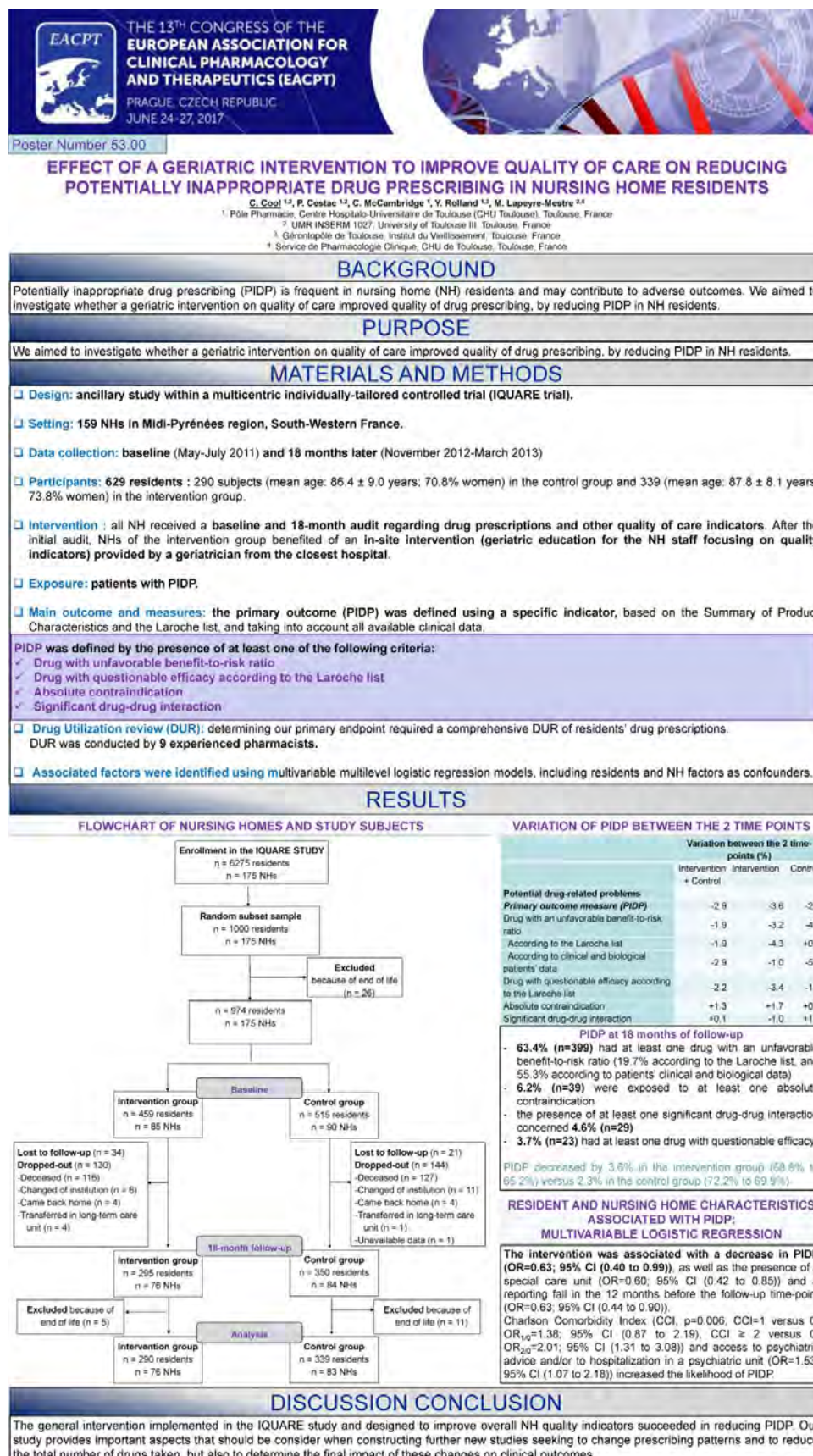
^aMultilevel models with level 1 (residents, n=628) and level 2 (nursing homes, n=159).

^bModel including only resident characteristics (n=628). ^cMultivariate analysis initially including the following factors: resident characteristics: age, gender, Charlson Comorbidity Index, fall in the last 12 months, hospitalization in the last 12 months, dementia, re-evaluation of drug prescriptions, activities of daily living; nursing home characteristics: intervention, special care unit, geographical location, training of coordinating physician.

^dMissing data for 1 resident.

^eVariance significantly different from zero.

6. Communication affichée



VII. DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

A. Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée (PPI)

Afin de détecter la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée (PPI) des résidents d'EHPAD, nous avons construit un indicateur composite innovant combinant des critères explicites et implicites. La prévalence de PPI des résidents a été évaluée à l'inclusion dans l'étude IQUARE et à 18 mois de suivi.

Les classes médicamenteuses les plus impliquées dans la PPI étaient liées au système nerveux (benzodiazépines à demi-vie longue et neuroleptiques), au système digestif et métabolisme (IPP), ainsi qu'au système cardiovasculaire (vasodilatateurs cérébraux). Ces résultats sont comparables à ceux décrits dans d'autres études (141,176).

Bien que les benzodiazépines à demi-vie longue prédisposent les sujets âgés à de nombreux événements indésirables tels que les chutes (177,178), la prescription de ces médicaments a été largement retrouvée dans nos travaux. Les benzodiazépines à demi-vie longue étaient les principaux médicaments prescrits parmi ceux à rapport bénéfice/risque défavorable appartenant à la liste de Laroche (93), et les femmes avaient une plus grande probabilité d'y être exposées que les hommes. Les vasodilatateurs cérébraux (dérivés de l'ergot de seigle, Ginkgo biloba, naftidrofuryl, nicergoline, piribédil...) représentaient près de 6 % des médicaments prescrits. Hors, plusieurs études ont montré que ces médicaments sont

largement prescrits chez les sujets âgés bien qu'aucune preuve pharmacologique de leur efficacité n'ait été démontrée (179).

L'intérêt des IPP dans le traitement des troubles du tractus gastro-intestinal supérieur et de l'augmentation de l'acidité gastrique a été clairement démontré. Ces médicaments sont largement utilisés, particulièrement chez les sujets âgés et en association aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (180). Cependant, les sujets âgés présentent fréquemment des prescriptions hors AMM de ces médicaments, sans indication claire et pour de longues périodes (181). Or, plusieurs études ont montré l'existence d'une association entre la prescription d'IPP et le risque de pneumonie (182,183) ou de fracture (184). Dans l'étude IQUARE, 13,5 % des sujets sous IPP avaient un ulcère oeso-gastroduodénal et/ou prenaient des AINS (180). Dans nos travaux de thèse, la prescription d'IPP a été considérée comme potentiellement inappropriée si elle était hors AMM. Les interactions médicamenteuses majeures retrouvées dans notre étude étaient principalement représentées par celles impliquant les IPP (ésoméprazole ou lansoprazole) avec un antiagrégant plaquettaire (clopidogrel). Une interaction pharmacologique entre le clopidogrel et certains IPP a été suggérée sur la base d'une métabolisation commune de ces médicaments par le Cytochrome P450. Cependant, la pertinence clinique de cette interaction s'est révélée contradictoire selon les études et a généralement été observée pour des études observationnelles non randomisées. Malgré ces divergences, une interaction cliniquement pertinente ne peut être définitivement exclue, et particulièrement chez les sujets à haut risque cardiovasculaire (185). Par conséquent, cette interaction a été considérée comme potentiellement inappropriée.

Dans notre population d'étude, la prévalence des prescriptions potentiellement inappropriées était supérieure à celle retrouvée dans la littérature en Europe et aux Etats-Unis (53,124). La liste de Laroche (93) est une adaptation française de la liste des médicaments potentiellement inappropriés de Beers (84). Or, plusieurs études ont montré qu'en utilisant les critères de Beers pour définir la PPI des résidents d'EHPAD, la prévalence de celle-ci allait de 12 à 50 % (53,123–125). Dans notre population d'étude, la prévalence des prescriptions médicamenteuses contenant au moins un médicament à rapport bénéfice/risque défavorable appartenant à la liste de Laroche a été estimée à 21,6 % à l'inclusion et à 19,7 % à 18 mois de suivi. Ces résultats sont comparables aux données de la littérature.

B. Caractéristiques individuelles associées à la PPI

L'âge, le nombre de médicaments prescrits et le nombre de comorbidités sont connus dans la littérature pour être associés à un sur-risque de PPI (60). Il a été montré que la présence de troubles cognitifs réduisait le risque de prescription inappropriée dans certaines études (55,92), tandis qu'elle l'augmentait dans d'autres (93,94). Les résidents ayant une démence diagnostiquée étaient moins susceptibles d'avoir une PPI que ceux n'en ayant pas. Aux Etats-Unis, 39 % des EHPAD ont déclaré avoir réduit leur consommation de neuroleptiques chez les sujets déments après avoir été informés par la Food and Drug Administration du risque accru de mortalité dans cette population (95). Dans notre population d'étude, la prévalence des prescriptions de neuroleptiques était élevée et ces médicaments contribuaient au caractère potentiellement inapproprié des prescriptions médicamenteuses des résidents. En France, au cours des cinq dernières années, les autorités sanitaires françaises ont également lancé un programme national (AMI-Alzheimer) visant à réduire la prescription de neuroleptiques, souvent inappropriée, chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (48).

La prévalence plus faible des prescriptions potentiellement inappropriées retrouvée chez les résidents déments pourrait en partie être expliquée par la mise en place de ces recommandations, même si l'utilisation de ces médicaments a significativement diminué en France entre 2003 et 2011, particulièrement chez ces sujets (96). Par ailleurs, les sujets déments bénéficient généralement d'un suivi médical spécialisé, conduisant à une certaine prudence quant aux médicaments qui leur sont prescrits. Ces sujets présentent généralement une moindre expression de la plainte que les sujets non déments, ce qui peut aussi limiter le

nombre de médicaments qui leur sont prescrits (analgésiques par exemple) (97), et par conséquent la prévalence des prescriptions potentiellement inappropriées.

C. Facteurs organisationnels et structurels de l'EHPAD associés à la PPI

Dans notre premier travail sur les données à l'inclusion de l'étude IQUARE, nous avons observé que vivre dans un EHPAD doté d'une unité protégée était significativement associé à la prescription de médicaments à rapport bénéfice/risque défavorable. Les résidents qui nécessitent un avis psychiatrique sont plus susceptibles d'être traités par médicaments psychotropes, qui sont pour la plupart inappropriés chez le sujet âgé (notamment les benzodiazépines à demi-vie longue). Pour un résident vivant en EHPAD, la facilité d'accès à un avis psychiatrique ou à une hospitalisation en psychiatrie pourrait expliquer l'augmentation des prescriptions potentiellement inappropriées.

Nous nous attendions à ce que la présence d'une réévaluation de la prescription médicamenteuse des résidents depuis leur entrée en EHPAD diminue la probabilité de prescription potentiellement inappropriée. Toutefois, nous avons observé le contraire. La variable « réévaluation de la prescription médicamenteuse depuis l'entrée en EHPAD » ne concernait en réalité que la présence ou non d'au moins une réévaluation de la prescription médicamenteuse du résident depuis son admission dans l'EHPAD. En considérant le fait que la durée médiane de séjour des résidents en EHPAD est de 2,75 ans et que 20 % des résidents sont institutionnalisés moins d'un an (82), la réévaluation de la prescription de la plupart des résidents a dû être effectuée bien avant leur entrée dans l'étude.

Nous nous attendions également à ce qu'un nombre élevé de médecins généralistes prescripteurs intervenant dans l'EHPAD augmente le nombre de prescriptions potentiellement

inappropriées, mais que la présence d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) ait un effet protecteur. Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre la présence d'une PUI dans l'EHPAD et la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée des résidents. Cependant, indépendamment des autres caractéristiques individuelles, structurelles et organisationnelles étudiées, nous avons observé une tendance allant dans le sens d'une prévalence plus élevée de prescriptions potentiellement inappropriées en présence de PUI. Ceci pourrait être expliqué par la facilité d'accès aux médicaments dans les EHPAD possédant une PUI ; qui conditionnerait peut-être la prescription d'un plus grand nombre de médicaments et ainsi un risque de prescription potentiellement inappropriée plus important (91). Cependant, seul un EHPAD sur quatre possède une PUI et ce sont principalement de grands établissements publics. De plus, la présence d'une PUI n'est pas le reflet de l'existence d'une analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses des résidents.

Nous n'avons pas retrouvé d'effet EHPAD sur la PPI. Une des explications possible est que les critères qui définissent la prescription potentiellement inappropriée dans nos travaux sont très hétérogènes, neutralisant peut-être l'effet du contexte sur leur présence. Cependant, nous ne pouvons pas exclure que certains types de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse soient conditionnés par l'appartenance des sujets à un même EHPAD. Nous avons donc recherché cet effet contexte pour chacun d'eux en réalisant le test de l'intercept aléatoire (test de l'effet contexte) pour les modèles impliquant les types de problèmes codés lors de l'analyse pharmaceutique des prescriptions. Nous avons constaté que la variance du modèle vide était significativement différente de 0 (donc présence d'un effet contexte) pour la modélisation des critères suivants : présence de médicaments(s) ayant un rapport bénéfice/risque défavorable appartenant à la liste de Laroche, présence de

médicament(s) ayant une efficacité discutable autres que ceux de la liste de Laroche, absence de vitamine D et prescription de deux neuroleptiques ou plus. L'intérêt d'ajouter un effet aléatoire sur l'EHPAD pour analyser l'association entre chacun de ces critères et les facteurs individuels, structurels et organisationnels semblerait donc justifié.

Le SMR est l'intérêt du médicament en valeur absolue et conditionne le taux de remboursement de celui-ci. Un médicament majeur dans une pathologie sévère sera remboursé à 65 % (SMR important), tandis qu'un médicament ayant un bénéfice clinique insignifiant et un rapport bénéfice/risque bien inférieur à ce qui existe déjà aura un SMR insuffisant et ne sera pas remboursé. De nombreuses études sur la prescription de médicaments à service médical rendu insuffisant ont déjà été menées (110,111) et révèlent une prévalence de prescription élevée de ce type de médicaments. Dans nos travaux, 13,9 % (à l'inclusion) et 12,2 % (à 18 mois de suivi) des patients avaient au moins un médicament à efficacité discutable n'appartenant pas à la liste de Laroche. Ce taux relativement élevé de prescriptions de médicaments sans apport particulier, chez une population fragilisée, suggère que la connaissance du service médical rendu mais aussi du niveau d'amélioration de celui-ci semble insuffisante. L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) est une mesure relative de l'utilité du médicament par rapport à ce qui existe déjà sur le marché. Un médicament ayant la même efficacité, le même rapport bénéfice/risque, la même utilité, a une ASMR V. A l'issue d'une revue de la littérature sur le sujet, nous n'avons pas trouvé d'étude ayant recherché et quantifié l'influence du contexte, notamment des caractéristiques structurelles et organisationnelles de l'EHPAD, sur la prescription de médicaments n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité. Des pistes concernant l'influence du contexte sur la prescription de ces médicaments ont été abordées dans nos travaux. Il serait intéressant de

conduire des analyses multiniveaux à l'aide des données de notre échantillon d'étude afin de montrer quelles caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD influencent la prescription de médicaments à efficacité discutable, c'est-à-dire à SMR insuffisant.

D. Impact de la PPI sur les résidents d'EHPAD

1. Décès

Nous n'avons pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre la PPI des résidents d'EHPAD de notre échantillon d'étude et le décès au cours du suivi. De plus, aucune association significative n'a été retrouvée individuellement entre les critères composites de la PPI et le risque de survenue de cet événement indésirable. Les critères les plus prédictifs de la mortalité étaient des caractéristiques individuelles des résidents (âge et déclin fonctionnel). La PPI s'ajoutant à l'incapacité globale de ces sujets très âgés, notre approche n'a certainement pas permis d'en dissocier les effets sur la mortalité. Nos résultats ont probablement soufferts d'un manque de puissance. Nous n'avions pas de données suffisantes pour dissocier l'effet propre de la PPI de celui très fort de l'état de santé des résidents sur la mortalité. Néanmoins, il est clair que la PPI n'a pas eu tendance à améliorer le risque de survenue de cet événement indésirable. De plus, étant donné qu'en 18 mois un tiers des sujets sont décédés, nous pouvons supposer qu'avec une population beaucoup plus hétérogène et moins âgée, nous aurions peut-être vu un effet de la PPI sur la mortalité.

2. Nombre d'hospitalisations

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre la PPI des résidents à l'inclusion et le nombre d'hospitalisations au cours du suivi. Cependant, nous avons observé une tendance allant dans le sens d'une augmentation du nombre d'hospitalisations chez les résidents ayant une PPI par rapport à ceux n'en ayant pas.

D'une part, comme pour l'analyse de la mortalité, l'absence de significativité de nos résultats a pu être en partie expliquée par un manque de puissance liée à la taille restreinte de notre échantillon d'étude. Dans la plupart des études sur l'association entre PPI et événements indésirables tels que l'hospitalisation, l'effectif de l'échantillon d'étude était plus important et l'indicateur de PPI n'était basé que sur des critères explicites (liste de Beers le plus souvent). L'étude ULISSE menée chez 1716 résidents d'EHPAD âgés de 65 ans ou plus, visant à estimer la prévalence des PPI et l'association avec plusieurs événements indésirables cliniques chez les résidents, a permis de montrer que par rapport aux résidents sans PPI, les résidents avec PPI avaient une plus grande probabilité d'être hospitalisés au cours des 12 mois de suivi (Risque Relatif : $RR = 1,73$; CI 95% 1,14 – 2,60) (186). Dans l'étude menée par Lau *et al.* sur l'association entre PPI et hospitalisation ou décès chez 3372 résidents d'EHPAD, il a également été démontré que par rapport à ceux n'ayant pas de PPI, les résidents exposés étaient à risque accru d'hospitalisation (127).

D'autre part, la variable nombre d'hospitalisations englobait tout type d'hospitalisations sans dissocier les hospitalisations programmées des hospitalisations en urgence. Ceci a pu également contribuer à un manque de puissance dans nos résultats et ainsi à l'absence de significativité de l'effet de la PPI. Nous pouvons supposer qu'il aurait été plus probable de retrouver un effet de la PPI sur le nombre d'hospitalisations en urgence.

Ces résultats fournissent de nouvelles preuves de l'importance d'améliorer les pratiques de prescription chez les résidents d'EHPAD. De nouvelles études de plus grande ampleur seront nécessaires pour assoir l'association entre la PPI globale des résidents telle que définie dans notre étude et les événements cliniques indésirables des résidents.

E. Stratégies interventionnelles pour améliorer la PPI des résidents

Nos travaux ont montré que l'intervention gériatrique générale d'IQUARE, conçue pour améliorer les indicateurs globaux de qualité de l'EHPAD, a permis de réduire la PPI des résidents. Dans une récente méta-analyse publiée par Johansson *et al.* sur l'impact de stratégies visant à réduire la polymédication sur des conséquences cliniquement importantes (hospitalisation et décès) (144), il a été démontré que diverses interventions d'éducation médicale ont entraîné une réduction du nombre de médicaments prescrits et du nombre de patients recevant des ordonnances inappropriées, évitant la survenue d'éventuels événements indésirables médicamenteux et générant des économies importantes en terme de coûts médicamenteux (145,146). De plus, Gaviria-Mendoza *et al.* (147) ont démontré que diverses interventions en matière d'éducation médicale ont amélioré la rationalisation de l'utilisation de médicaments. Il est très important de renforcer ce type de recherche afin de fournir des stratégies thérapeutiques adéquates, rationnelles et rentables.

Pour analyser le caractère potentiellement inapproprié de la prescription médicamenteuse des résidents d'EHPAD de notre échantillon d'étude, nous avons réalisé en binome avec des pharmaciens cliniciens formés à la gériatrie une analyse pharmaceutique complète exhaustive des prescriptions. La prescription médicamenteuse des résidents d'EHPAD pourrait être améliorée par la mise en place d'une analyse pharmaceutique en temps réel des prescriptions médicales. Des études sur la revue médicamenteuse des prescriptions médicales par des pharmaciens dans les hôpitaux ont ajouté de nouvelles

connaissances sur ce sujet [37, 38]. Une récente revue Cochrane concernant les soins ambulatoires a souligné que le rôle autre que dispensateur du pharmacien était bénéfique pour améliorer les conséquences néfastes de la PPI chez les patients [39]. Cependant, cela ne semble pas toujours possible à mettre en œuvre dans le monde réel des EHPAD. Tous les EHPAD ne bénéficient pas d'une PUI et il y a peu de présence pharmaceutique. Afin de maintenir le bénéfice de ce type de stratégie, la mise en place d'audits répétés plusieurs fois par an sur divers indicateurs de qualité ou sur des aspects spécifiques de la prescription médicamenteuse des résidents semble être plus appropriée pour les EHPAD. À cette fin, la formation en amont des pharmaciens officinaux intervenant dans les EHPAD sur les spécificités de la prescription médicamenteuse du sujet âgé pourrait être mise en œuvre.

F. Forces et faiblesses des travaux

1. Forces

Beaucoup d'études se sont intéressées aux caractéristiques des résidents, qui pourraient augmenter le risque de PPI. Toutefois, il semblait important d'identifier les facteurs structurels et organisationnels qui influencent la PPI, car ceux-ci sont plus facilement modifiables que ceux liés aux résidents. Or, à notre connaissance, peu d'études ont étudié l'impact des caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD sur la qualité de la prescription médicamenteuse des résidents, indépendamment des caractéristiques individuelles (187). De plus, la plupart d'entre elles n'étaient pas ciblées sur la prescription potentiellement inappropriée faisant appel à une approche globale de la thérapeutique médicamenteuse, mais le plus souvent sur des classes médicamenteuses précises telles que les neuroleptiques (188,189). Nous avons tenu compte de la structure hiérarchique de nos données (caractéristiques de niveau résident et caractéristiques de niveau EHPAD) et avons appliqué des modèles spécifiques multiniveaux lorsque nécessaire afin d'analyser simultanément l'influence de ces données sur la PPI.

Nous avons utilisé la liste de Laroche comme l'un des critères de définition de la prescription potentiellement inappropriée des résidents. Cette liste est adaptée à la pratique médicale française chez les sujets âgés de 75 ans et plus. Par ailleurs, nous avons inclus des EHPAD de toutes zones géographiques (rurale, semi-rurale et urbaine), ce qui nous conduit à penser que la population incluse dans l'étude IQUARE est représentative de la population française des résidents d'EHPAD. De plus, les données démographiques de base des résidents

sont comparables à celles des enquêtes nationales telles que celle menée par la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) en 2011 (190).

Notre outil de détection des PPI a été répliqué dans d'autres populations gériatriques. Les résultats obtenus étaient similaires à ceux de nos travaux. En effet, Récoché *et al.* ont estimé la prévalence de la PPI chez une population de 229 patients âgés fragiles (191). 71,2 % des patients avaient une PPI. Leurs travaux montrent que la prévalence de la PPI est également très élevée dans cette population et pourrait être limitée par une réévaluation adéquate et régulière des prescriptions médicamenteuses.

Enfin, plusieurs stratégies ont été testées pour optimiser l'utilisation des médicaments chez les résidents d'EHPAD, mais il semble nécessaire d'identifier des interventions efficaces pour optimiser la prescription médicamenteuse des résidents et les conséquences potentiellement néfastes. A notre connaissance, ce sont les premiers travaux sur l'efficacité d'une intervention générale (non spécifiquement ciblée sur la prescription médicamenteuse) visant à améliorer la qualité des soins dans les EHPAD sur la réduction de la PPI chez les résidents français d'EHPAD.

2. Faiblesses

Nos travaux de thèse présentent certaines limites qui doivent être considérées.

L'utilisation de données transversales sur la prescription médicamenteuse fait que nous n'avons aucune information sur la durée d'exposition des résidents à leurs médicaments. Cependant, bien que l'utilisation occasionnelle de certains médicaments ait pu constituer un biais dans l'évaluation du caractère potentiellement inapproprié des

prescriptions, des travaux antérieurs ont montré que la durée d'utilisation de médicaments inappropriés se prolonge pour la majorité des sujets âgés (93). Cette hypothèse a été confirmée par l'analyse des prescriptions médicamenteuses des résidents à 18 mois de suivi.

Après invitation par courrier de tous les EHPAD de Midi-Pyrénées à participer à l'étude IQUARE, les établissements ont été inclus sur la base du volontariat. Cela a pu engendrer un biais de sélection, favorisant peut-être, la participation d'EHPAD dont les équipes médicales et paramédicales sont plus sensibilisées à la recherche. Or, il ne semble pas y avoir de lien entre la sensibilisation à la recherche ou le dynamisme des équipes soignantes, et les caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD. Cependant, la plupart des médecins prescripteurs en EHPAD sont des médecins généralistes extérieurs à l'établissement. La participation des établissements à l'étude a donc pu être à l'origine d'un biais de sélection des prescripteurs. En effet, les EHPAD ont pu choisir de participer à l'étude en fonction des caractéristiques et/ou du nombre de prescripteurs de l'établissement. Le mode de sélection des résidents a certainement permis de limiter ce type de biais car ceux-ci ont été, selon la taille de l'établissement, soit tous inclus, soit tirés au sort.

Les prescriptions médicamenteuses des résidents, la semaine précédant l'inclusion dans IQUARE, ont été transmises à l'équipe de recherche par les médecins coordonnateurs. Les médecins traitants ont été informés de la participation de leur patient à l'étude, les prescriptions médicamenteuses auraient donc pu être modifiées. Cependant, l'étude IQUARE n'était pas spécifiquement ciblée sur la prescription médicamenteuse des résidents. Elle avait pour objectif principal de comparer l'évolution du degré de dépendance des résidents d'EHPAD bénéficiant d'une intervention forte (réunions avec gériatres hospitaliers...) à celle des résidents d'EHPAD bénéficiant d'une intervention légère (simple autoévaluation). Il est

donc peu probable que la participation des résidents à l'étude ait entraîné une modification des prescriptions juste avant leur transmission à l'équipe de recherche. Ainsi, on peut penser que les prescriptions transmises à l'inclusion sont un bon reflet de la réalité.

La définition de la PPI a pu être à l'origine d'erreurs de classement, allant plutôt dans le sens d'une sous-estimation de la prévalence des prescriptions potentiellement inappropriées. En effet, nous avons été très prudents quant à la définition de la PPI et n'avons retenu comme critères composites que ceux pour lesquels il était possible d'établir avec certitude leur caractère potentiellement inapproprié. Toutes les situations potentiellement inappropriées, où nous n'avions pas les éléments cliniques pouvant confirmer ou infirmer de façon certaine leur caractère potentiellement inapproprié, ont été considérées comme appropriées. En effet, des situations médicales spécifiques ont pu justifier la prescription de certains médicaments potentiellement inappropriés. Par ailleurs, dans nos travaux, la définition de PPI était basée uniquement sur les médicaments prescrits. Cela ne fournit donc pas une évaluation complète de la thérapeutique médicamenteuse potentiellement inappropriée.

Les caractéristiques liées au résident, à la structure et à l'organisation de l'EHPAD ont été recueillies à l'inclusion dans IQUARE et à 18 mois de suivi à l'aide de questionnaires à saisir en ligne sur une plateforme dédiée. La saisie de tous les champs était obligatoire. Si certains champs n'étaient pas renseignés, la validation du questionnaire était impossible. Un message indiquait alors les champs à compléter et précisait que la modalité NR (Non Renseigné) serait mise en place si des champs restaient ouverts. Ainsi, très peu de données étaient manquantes. De plus, nous avons fait l'hypothèse que les données étaient manquantes selon un mécanisme complètement aléatoire « Missing Completely At Random » (MCAR).

Or, d'après Greenland (109), une analyse sur données complètes serait non biaisée en cas de mécanisme de type MCAR, ne dépendant pas de la variable à expliquer.

IQUARE est une étude quasi-expérimentale sans randomisation pour l'intervention. Ce choix a été déterminé par la faisabilité d'une intervention gériatrique rapprochée auprès du personnel de l'EHPAD selon son environnement (présence d'une équipe de gériatres volontaires à proximité, existence d'une filière gériatrique avec court séjour gériatrique et consultation gériatrique au minimum). L'ajustement sur les facteurs de confusion dans nos analyses a partiellement limité l'importance de ce biais potentiel.

Le taux de mortalité élevé mais attendu dans cette population a entraîné un taux élevé de sorties d'étude, ce qui a peut-être affecté nos résultats.

Le groupe témoin était également un groupe témoin actif puisque les EHPAD ont participé à l'audit et à la restitution des résultats de l'étude. Nous pouvons supposer que l'efficacité de l'intervention sur la réduction de la PPI aurait été plus élevée si ni audit ni restitution n'avaient été faits dans ce groupe.

Concernant notre étude sur l'association entre PPI et mortalité des résidents, nous n'avons que des informations sur les résidents à l'inclusion et à 18 mois de suivi. Nous ne pouvions donc pas étudier les fluctuations d'exposition à la PPI entre l'inclusion dans IQUARE et les 18 mois de suivi. Pour évaluer le risque de biais engendré par la possible fluctuation de prescription médicamenteuse des résidents et donc du caractère potentiellement inapproprié de celle-ci, nous avons regardé le statut des prescriptions (PPI ou non) des résidents initialement inclus et toujours présents à 18 mois de suivi. Parmi les 974 résidents inclus dans notre échantillon d'étude (T0), sur les 629 patients toujours présents à 18 mois de

suivi (T18), 360 (57,2 %) avaient une PPI à T0 et à T18. Parmi ceux qui avaient une PPI à T0 et qui sont toujours présents à T18, seulement 66 (10,4 %) n'avaient plus de PPI à T18. Pour ces raisons, le biais de sélection qui a pu se produire est certainement limité.

VIII. CONCLUSION GENERALE

Nos travaux ont présenté un état des lieux de la prévalence et de la typologie des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées des résidents d'EHPAD ainsi que les facteurs associés. Ils ont également évalué l'impact clinique à long terme de cette PPI (décès, nombre d'hospitalisations), et l'efficacité d'une intervention gériatrique sur la réduction de celle-ci.

La prévalence des PPI était élevée chez les résidents d'EHPAD. Certaines caractéristiques individuelles mais aussi organisationnelle (accès à un avis et/ou à une hospitalisation en psychiatrie) des EHPAD étaient associées à une augmentation du risque de PPI et en particulier du risque de prescription de médicaments à rapport bénéfice/risque défavorable. Notre étude apporte les premiers résultats sur les facteurs EHPAD associés à la prescription de ce type de médicaments chez les résidents d'EHPAD en France. De plus, c'est à notre connaissance la première étude française ayant évalué les caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD associées à la PPI selon des modèles spécifiques qui tiennent compte du caractère hiérarchique des données, et en ayant défini la PPI selon une approche combinée globale.

Concernant l'impact clinique à long terme de la PPI des résidents, nous n'avons pas retrouvé d'association significative avec le décès ou le nombre d'hospitalisations au cours du suivi. Nos résultats ont probablement soufferts d'un manque de puissance lié à la taille de notre échantillon d'étude ainsi qu'aux caractéristiques de notre population de résidents très âgés. Le déclin fonctionnel fait partie des événements indésirables cliniques importants fréquents et aux conséquences pouvant être désastreuses chez les résidents d'EHPAD.

L'analyse de l'impact de la PPI sur celui-ci est en cours et pourrait apporter des éléments complémentaires à nos premiers travaux.

A notre connaissance, les travaux présentés sont les premiers en France à montrer qu'une intervention non spécifique visant à améliorer la qualité des soins en EHPAD par l'éducation et le soutien du personnel de l'établissement est associée à une réduction significative de la PPI chez les résidents. Des caractéristiques organisationnelle (accès à un avis et/ou à une hospitalisation en psychiatrie) et structurelle (présence d'une unité protégée) ont expliqué en partie la PPI des résidents. Nos résultats fournissent des éléments importants à prendre en considération, lors de la construction de nouvelles études visant à modifier les pratiques de prescription et à réduire le nombre total de médicaments prescrits, mais aussi pour déterminer l'impact clinique de ces changements.

Nos travaux apportent des informations nouvelles et importantes sur la prescription médicamenteuse de ces personnes âgées vulnérables, et un outil d'identification de la PPI applicable dans diverses populations gériatriques.

IX. REFERENCES

1. Legrain S, others. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Consomm Prescr Iatrogénie Obs [Internet]. 2005 [cité le 15 sept 2016]; Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf
2. Bilan démographique 2014 | Insee [Internet]. [cité le 23 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1283853>
3. Stamford BA. Physiological effects of training upon institutionalized geriatric men. *J Gerontol*. 1972;27(4):451-5.
4. Lang PO. Le processus de fragilité : que comprendre de la physiopathologie ? *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 2013;13(73):28-34.
5. Haute Autorité de Santé. Comment prendre en charge les personnes âgées fragiles en ambulatoire ? [Internet]. [cité le 30 juin 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/fps_prise_en_charge_paf_ambulatoire.pdf
6. Rockwood K, Fox RA, Stolee P, Robertson D, Beattie BL. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 1994;150(4):489-95.
7. Vellas B, Gillette-Guyonnet S, Nourhashémi F, Rolland Y, Lauque S, Ousset PJ, et al. [Falls, frailty and osteoporosis in the elderly: a public health problem]. *Rev Med Interne*. 2000;21(7):608-13.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-156.
9. Rolland Y, Benetos A, Gentic A, Ankri J, Blanchard F, Bonnefoy M, et al. [Frailty in older population: a brief position paper from the French society of geriatrics and gerontology]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2011;9(4):387-90.
10. Subra J, Gillette-Guyonnet S, Cesari M, Oustric S, Vellas B, Plateforme É de la. Intégrer le concept de fragilité dans la pratique clinique : l'expérience du Gérontopôle à travers la plateforme d'évaluation des fragilités et de prévention de la dépendance. *Cah Année Gérontologique*. 2012;4(3):269-78.

11. Rolland Y, Abellan van Kan G, Bénétois A, Blain H, Bonnefoy M, Chassagne P, et al. Frailty, osteoporosis and hip fracture: causes, consequences and therapeutic perspectives. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(5):335-46.
12. Internal Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps. A manual of classification relating to the consequences of disease [Internet]. [cité le 30 juin 2017]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41003/1/9241541261_eng.pdf
13. Rolland Y, Andrieu S, Crochard A, Goni S, Hein C, Vellas B. Psychotropic drug consumption at admission and discharge of nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(4):407.e7-12.
14. OECD. Recipients of long-term care. In: *Health at a Glance 2013: OEDC Indicators*. OECD Publishing. p178-179. [Internet]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2013 [cité le 16 juin 2017]. Disponible sur: http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/health_glance-2013-en
15. Ness J, Ahmed A, Aronow WS. Demographics and payment characteristics of nursing home residents in the United States: a 23-year trend. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(11):1213-7.
16. Harris-Kojetin L, Sengupta M, Park-Lee E, Valverde R. Long-Term Care Services in the United States: 2013 Overview. *Vital Health Stat 3*. 2013;(37):1-107.
17. Volant S. L'offre en établissements d'hébergement pour personnes âgées en 2011. 27 oct 2014 [cité le 16 juin 2017]; Disponible sur: <http://www.epsilon.insee.fr:80/jspui/handle/1/23512>
18. Morin L. Les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes en France métropolitaine en 2014 [Internet]. [cité le 30 juin 2017]. Disponible sur: http://www.revuedegeriatrie.fr/lespdf/2015_40_529-538.pdf
19. Dossier Solidarité et Santé. Les personnes âgées en institution [Internet]. [cité le 23 juin 2017]. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier201122.pdf>
20. Dossier Solidarité et Santé. Accessibilité de l'offre en établissements d'hébergement pour personnes âgées : enjeux territoriaux [Internet]. [cité le 30 juin 2017]. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/article36.pdf>
21. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé, IATROGENIC DRUG RISK IN ELDERLY PATIENTS. *Gérontologie Société*. 2009;25 / n° 103(4):93-106.
22. La iatrogénie médicamenteuse et sa prévention : rapport au Secrétaire d'Etat à la santé, Bernard Kouchner - Rapports publics - La Documentation française [Internet].

- [cité le 30 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/984001548/index.shtml>
23. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107-16.
 24. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-9.
 25. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1017-25.
 26. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107-16.
 27. Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol*. 2004;39(11-12):1731-8.
 28. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6-14.
 29. Merle L, Laroche M, Charmes J. In: *Pharmacologie et pharmacovigilance du sujet âgé* In *Vieillesse : les données biologiques* Sous la coordination de F Denis et P Veyssier. Elsevier. 2005. p. 37-54.
 30. Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(3):263-303.
 31. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007;370(9582):185-91.
 32. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med*. 2010;170(18):1648-54.
 33. Handler SM, Wright RM, Ruby CM, Hanlon JT. Epidemiology of medication-related adverse events in nursing homes. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4(3):264-72.
 34. Rolland Y, Hermabessière S, Kan GA van, Gérard S, Guyonnet-Gillette S, Vellas B. Description des résidents d'EHPA: données de l'enquête menée par le réseau REHPA (Recherche en établissements d'hébergement pour personnes âgées). *Cah Année Gériatologique*. 2009;1(1):35-41.

35. Moore KL, Boscardin WJ, Steinman MA, Schwartz JB. Patterns of chronic co-morbid medical conditions in older residents of U.S. nursing homes: differences between the sexes and across the agespan. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(4):429-36.
36. Roth MT, Ivey JL. Self-reported medication use in community-residing older adults: A pilot study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005;3(3):196-204.
37. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003;163(22):2716-24.
38. Jokanovic N, Tan ECK, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Bell JS. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(6):535.e1-12.
39. Payne RA, Avery AJ. Polypharmacy: one of the greatest prescribing challenges in general practice. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2011;61(583):83-4.
40. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Rochon P, Harrold LR, Cadoret C, et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med*. 2005;118(3):251-8.
41. Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4(1):36-41.
42. Tjia J, Gurwitz JH, Briesacher BA. Challenge of changing nursing home prescribing culture. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(1):37-46.
43. Bronskill SE, Gill SS, Paterson JM, Bell CM, Anderson GM, Rochon PA. Exploring variation in rates of polypharmacy across long term care homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(3):309.e15-21.
44. O'Mahony D, Cherubini A, Petrovic M. Optimizing pharmacotherapy in older patients: a European perspective. *Drugs Aging*. 2012;29(6):423-5.
45. Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(10):1172-81.
46. Cherubini A, Eusebi P, Dell'Aquila G, Landi F, Gasperini B, Bacuccoli R, et al. Predictors of hospitalization in Italian nursing home residents: the U.L.I.S.S.E. project. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(1):84.e5-10.
47. Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci PWS*. 2002;24(2):46-54.

48. Ubeda A, Ferrándiz L, Maicas N, Gomez C, Bonet M, Peris JE. Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: the STOPP-START criteria compared with the Beers criteria. *Pharm Pract*. 2012;10(2):83-91.
49. Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(8):945-8.
50. Doucet J, Jegou A, Noel D, Geffroy CE, Capet C, Coquard A, et al. Preventable and Non-Preventable Risk Factors for Adverse Drug Events Related to Hospital Admissions in the Elderly. *Clin Drug Investig*. 2002;22(6):385-92.
51. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(4):573-9.
52. Haute Autorité de Santé. Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée ? [Internet]. [cité le 2 juill 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-10/fpcs_prescription_web.pdf
53. Zuckerman IH, Hernandez JJ, Gruber-Baldini AL, Hebel JR, Stuart B, Zimmerman S, et al. Potentially inappropriate prescribing before and after nursing home admission among patients with and without dementia. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005;3(4):246-54.
54. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.
55. Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(6):641-5.
56. McMurdo M. Clinical research must include more older people. *BMJ*. 2013;346:f3899.
57. European Medicines Agency. 7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics [Internet]. [cité le 7 juill 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf
58. Hanlon JT, Schmader KE, Ruby CM, Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(2):200-9.
59. Simonson W, Feinberg JL. Medication-related problems in the elderly : defining the issues and identifying solutions. *Drugs Aging*. 2005;22(7):559-69.
60. Legrain S. [Prescription to elderly patients: reducing underuse and adverse drug reactions and improving adherence]. *Bull Académie Natl Médecine*. 2007;191(2):259-269; discussion 269-270.

61. Lecadet J, Vidal P, Baris B, Vallier N, Fender P, Allemand H. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. II. Données et comparaisons régionales, 2000. 2003. 34(4):233-48.
62. Kudoh A, Takase H, Takahira Y, Takazawa T. Postoperative confusion increases in elderly long-term benzodiazepine users. *Anesth Analg*. 2004;99(6):1674-1678, table of contents.
63. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003;17(2):259-72.
64. Briesacher BA, Limcangco MR, Simoni-Wastila L, Doshi JA, Levens SR, Shea DG, et al. The quality of antipsychotic drug prescribing in nursing homes. *Arch Intern Med*. 2005;165(11):1280-5.
65. Osborne CA, Hooper R, Li KC, Swift CG, Jackson SHD. An indicator of appropriate neuroleptic prescribing in nursing homes. *Age Ageing*. 2002;31(6):435-9.
66. Misiaszek B, Heckman GA, Merali F, Turpie ID, Patterson CJ, Flett N, et al. Digoxin prescribing for heart failure in elderly residents of long-term care facilities. *Can J Cardiol*. 2005;21(3):281-6.
67. Litaker JR, Chou JY. Patterns of pharmacologic treatment of congestive heart failure in elderly nursing home residents and related issues: a review of the literature. *Clin Ther*. 2003;25(7):1918-35.
68. Auvray L, Sermet C. Consommation et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées. Un état des lieux. *Gérontologie et Société*. 2002;(103).
69. Naudin F, Sermet C. La prescription du médicament à service médical rendu insuffisant en 2001. Paris : Institut de recherche et documentation en économie de la santé, 2004 ; rapport 1527. [Internet]. Disponible sur: <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2004/rap1527.pdf>
70. Sutton-Tyrrell K, Wildman R, Newman A, Kuller LH. Extent of cardiovascular risk reduction associated with treatment of isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2003;163(22):2728-31.
71. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke J Cereb Circ*. 2000;31(4):822-7.
72. Loke YK, Derry S. Reporting of adverse drug reactions in randomised controlled trials - a systematic survey. *BMC Clin Pharmacol*. 2001;1:3.

73. Simon SR, Gurwitz JH. Drug therapy in the elderly: improving quality and access. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(5):387-93.
74. Gurwitz JH, Rochon P, Food and Drug Administration (U.S.). Improving the quality of medication use in elderly patients: a not-so-simple prescription. *Arch Intern Med.* 2002;162(15):1670-2.
75. Identifying Potentially Inappropriate Drugs for Geriatric Patients: Updating the Beers List. More Evidence for Treating Systolic Hypertension in the Elderly [Internet]. ResearchGate. [cité le 7 juill 2017]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/293577504_Identifying_Potentially_Inappropriate_Drugs_for_Geriatric_Patients_Updating_the_Beers_List_More_Evidence_for_Treating_Systolic_Hypertension_in_the_Elderly
76. Jencks SF, Cuerdon T, Burwen DR, Fleming B, Houck PM, Kussmaul AE, et al. Quality of medical care delivered to Medicare beneficiaries: A profile at state and national levels. *JAMA.* 2000;284(13):1670-6.
77. Department of Health. National service framework: older people [Internet]. [cité le 7 juillet 2017]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/quality-standards-for-care-services-for-older-people>
78. Higashi T, Shekelle PG, Solomon DH, Knight EL, Roth C, Chang JT, et al. The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients. *Ann Intern Med.* 2004;140(9):714-20.
79. Rochon PA, Gurwitz JH. Drug therapy. *Lancet Lond Engl.* 1995;346(8966):32-6.
80. Gurvich T, Cunningham JA. Appropriate use of psychotropic drugs in nursing homes. *Am Fam Physician.* 2000;61(5):1437-46.
81. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med.* 2001;135(9):825-34.
82. O'Connor PJ. Overcome clinical inertia to control systolic blood pressure. *Arch Intern Med.* 2003;163(22):2677-8.
83. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)--an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing.* 2007;36(6):632-8.
84. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825-32.

85. Legrain S, Lacaille S. Prescription médicamenteuse du sujet âgé. *EMC - Médecine*. 2005;2(2):127-36.
86. Shelton PS, Fritsch MA, Scott MA. Assessing medication appropriateness in the elderly: a review of available measures. *Drugs Aging*. 2000;16(6):437-50.
87. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007;370(9582):173-84.
88. Campbell SM, Cantrill JA. Consensus methods in prescribing research. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(1):5-14.
89. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA J Am Med Assoc*. 2001;286(22):2823-9.
90. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 1997;156(3):385-91.
91. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol J Can Pharmacol Clin*. 2000;7(2):103-7.
92. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA J Am Med Assoc*. 2005;293(11):1348-58.
93. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(8):725-31.
94. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. [Potentially inappropriate medications in the elderly: a list adapted to French medical practice]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2009;30(7):592-601.
95. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(2):72-83.
96. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2010;107(31-32):543-51.
97. Winit-Watjana W, Sakulrat P, Kespichayawattana J. Criteria for high-risk medication use in Thai older patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008;47(1):35-51.

98. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care*. 2009;27(3):153-9.
99. Hovstadius B, Petersson G, Hellström L, Ericson L. Trends in inappropriate drug therapy prescription in the elderly in Sweden from 2006 to 2013: assessment using national indicators. *Drugs Aging*. 2014;31(5):379-86.
100. Maio V, Del Canale S, Abouzaid S, GAP Investigators. Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):219-29.
101. Chang C-B, Yang S-Y, Lai H-Y, Wu R-S, Liu H-C, Hsu H-Y, et al. Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(12):1269-79.
102. Fusco D, Lattanzio F, Tosato M, Corsonello A, Cherubini A, Volpato S, et al. Development of CRITERIA to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients (CRIME) project: rationale and methodology. *Drugs Aging*. 2009;26 Suppl 1:3-13.
103. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861-75.
104. O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P, et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *Eur Geriatr Med*. 2010;1(1):45-51.
105. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA J Am Med Assoc*. 2005;294(6):716-24.
106. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2870-4.
107. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1045-51.
108. Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM, et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(8):891-6.

109. Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ, Lindblad CI, Pieper CF, Ruby CM, et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(9):1518-23.
110. Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF, Lindblad CI, Sloane RJ, Ruby CM, et al. Inappropriate medication use among frail elderly inpatients. *Ann Pharmacother.* 2004;38(1):9-14.
111. Opondo D, Eslami S, Visscher S, de Rooij SE, Verheij R, Korevaar JC, et al. Inappropriateness of medication prescriptions to elderly patients in the primary care setting: a systematic review. *PloS One.* 2012;7(8):e43617.
112. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussery K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(12):1415-27.
113. Morley JE. Inappropriate drug prescribing and polypharmacy are major causes of poor outcomes in long-term care. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(11):780-2.
114. Morin L, Laroche M-L, Texier G, Johnell K. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Living in Nursing Homes: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(9):862.e1-9.
115. Haute Autorité de Santé. Plan Alzheimer et maladies apparentées 2008-2012 [Internet]. Disponible sur: <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/IMG/pdf/plan-alzheimer-2008-2012.pdf>
116. Haute Autorité de Santé. Programme AMI-ALZHEIMER : Alerte et Maitrise de l'iatrogénie des Neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer [Internet]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/v18_brochure-ami_alzheimer.pdf
117. Haute Autorité de Santé. IPC AMI n°2 : coprescription de psychotropes chez le sujet âgé [Internet]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/2_ipc_cop_psy_sa_octobre_2011.pdf
118. Haute Autorité de Santé. IPC AMI n°3 : Benzodiazépine à demi-vie longue chez le sujet âgé [Internet]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/3_ipc_bzd_demi_vie_long_sa_octobre_2011.pdf
119. Haute Autorité de Santé. IPC AMI n°6 : coprescription de diurétiques chez le sujet âgé [Internet]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/6_ipc_cop_diuretiques_octobre_2012_vf.pdf

120. Haute Autorité de Santé. IPC AMI n°7 : coprescription d'antihypertenseurs chez le sujet âgé [Internet]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/7_ipc_cop_antihypertenseurs_octobre_2012_vf.pdf
121. Agence Nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux. Qualité de vie en Ehpad [Internet]. [cité 20 juin 2013]. Disponible sur: http://www.anesm.sante.gouv.fr/spip.php?article631&var_mode=calcul
122. Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: beers criteria-based review. *Ann Pharmacother*. 2000;34(3):338-46.
123. Dhall J, Larrat EP, Lapane KL. Use of potentially inappropriate drugs in nursing homes. *Pharmacotherapy*. 2002;22(1):88-96.
124. Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, Lyles A. Potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents: their scope and associated resident and facility characteristics. *Health Serv Res*. 2004;39(5):1257-76.
125. Briesacher B, Limcangco R, Simoni-Wastila L, Doshi J, Gurwitz J. Evaluation of nationally mandated drug use reviews to improve patient safety in nursing homes: a natural experiment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(6):991-6.
126. Hosia-Randell HMV, Muurinen SM, Pitkälä KH. Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: a cross-sectional study. *Drugs Aging*. 2008;25(8):683-92.
127. Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2005;165(1):68-74.
128. Royal S, Smeaton L, Avery AJ, Hurwitz B, Sheikh A. Interventions in primary care to reduce medication related adverse events and hospital admissions: systematic review and meta-analysis. *Qual Saf Health Care*. 2006;15(1):23-31.
129. da Silva DT, Santos APAL, Aguiar PM, da Silva WB, de Lyra DP. Analysis of research quality regarding pharmaceutical intervention in elderly residents of long-term care facilities: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(7):1404-6.
130. Marcum ZA, Handler SM, Wright R, Hanlon JT. Interventions to improve suboptimal prescribing in nursing homes: A narrative review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(3):183-200.
131. Loganathan M, Singh S, Franklin BD, Bottle A, Majeed A. Interventions to optimise prescribing in care homes: systematic review. *Age Ageing*. 2011;40(2):150-62.

132. Verrue CLR, Petrovic M, Mehuys E, Remon JP, Vander Stichele R. Pharmacists' interventions for optimization of medication use in nursing homes : a systematic review. *Drugs Aging*. 2009;26(1):37-49.
133. Alldred DP, Kennedy M-C, Hughes C, Chen TF, Miller P. Interventions to optimise prescribing for older people in care homes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD009095.
134. Forsetlund L, Eike MC, Gjerberg E, Vist GE. Effect of interventions to reduce potentially inappropriate use of drugs in nursing homes: a systematic review of randomised controlled trials. *BMC Geriatr*. 2011;11:16.
135. Phansalkar S, Hoffman JM, Nebeker JR, Hurdle JF. Pharmacists versus nonpharmacists in adverse drug event detection: a meta-analysis and systematic review. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2007;64(8):842-9.
136. Keely JL, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Pharmacist scope of practice. *Ann Intern Med*. 2002;136(1):79-85.
137. Arrêté du 5 septembre 2011 relatif à la commission de coordination gériatrique mentionnée au 3° de l'article D. 312-158 du code de l'action sociale et des familles et modifiant l'arrêté du 30 décembre 2010 fixant les modèles de contrats types devant être signés par les professionnels de santé exerçant à titre libéral et intervenant au même titre dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes | Legifrance [Internet]. [cité le 5 juillet 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/9/5/SCSA1030084A/jo>
138. Anrys P, Strauven G, Boland B, Dalleur O, Declercq A, Degryse J-M, et al. Collaborative approach to Optimise MEdication use for Older people in Nursing homes (COME-ON): study protocol of a cluster controlled trial. *Implement Sci IS*. 2016;11:35.
139. Suzann M. Patterson, Carmel M. Hugues, Grainne Crealey. An Evaluation of an Adapted U.S. Model of Pharmaceutical Care to Improve Psychoactive Prescribing for Nursing Home Residents in Northern Ireland (Fleetwood Northern Ireland Study). *JAGS*. 2010;58(1):44-53.
140. Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Lambert P, Nachega JB, Wilmotte L, et al. Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):658-65.
141. Brulhart MI, Wermeille JP. Multidisciplinary medication review: evaluation of a pharmaceutical care model for nursing homes. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(3):549-57.
142. Furniss L, Burns A, Craig SK, Scobie S, Cooke J, Faragher B. Effects of a pharmacist's medication review in nursing homes. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2000;176:563-7.

143. King MA, Roberts MS. Multidisciplinary case conference reviews: improving outcomes for nursing home residents, carers and health professionals. *Pharm World Sci PWS*. 2001;23(2):41-5.
144. Johansson T, Abuzahra ME, Keller S, Mann E, Faller B, Sommerauer C, et al. Impact of strategies to reduce polypharmacy on clinically relevant endpoints: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(2):532-48.
145. Portilla A, Torres D, Machado-Duque ME, Machado-Alba JE. [Intervention in the prescribing of the combination of an angiotensin converting enzyme inhibitor and an angiotensin-II receptor blocker]. *Aten Primaria*. 2016;48(4):272-4.
146. Machado-Alba JE, Giraldo-Giraldo C, Aguirre Novoa A. [Results of an intervention to reduce potentially inappropriate prescriptions of beta blockers and calcium channel blockers]. *Rev Calid Asist Organo Soc Espanola Calid Asist*. 2016;31(3):134-40.
147. Gaviria-Mendoza A, Machado-Alba JE, Castaño-Montoya JP, Machado-Duque ME, Giraldo-Giraldo C. Endpoints in strategies to reduce polypharmacy. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(2):432-3.
148. de Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, Piau C, Bouget C, Cayla F, et al. A multicentric individually-tailored controlled trial of education and professional support to nursing home staff: research protocol and baseline data of the IQUARE study. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(2):173-8.
149. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
150. Buntinx F, Niclaes L, Suetens C, Jans B, Mertens R, Van den Akker M. Evaluation of Charlson's comorbidity index in elderly living in nursing homes. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(11):1144-7.
151. Larrayadieu A, Abellan van Kan G, Piau A, Soto Martin M, Nourhashemi F, Rolland Y, et al. Associated factors with antipsychotic use in assisted living facilities: a cross-sectional study of 4367 residents. *Age Ageing*. 2011;40(3):368-75.
152. W.H.O. International Classification of impairment, disabilities and handicaps : a manual of classification relating to the consequences of disease 1980 Geneva : World Health Organization.
153. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA J Am Med Assoc*. 1963;185:914-9.

154. Vetel JM, Leroux R, Ducoudray JM. [AGGIR. Practical use. Geriatric Autonomy Group Resources Needs]. Soins Gériatrie. 1998;(13):23-7.
155. Rolland Y, Abellan van Kan G, Hermabessiere S, Gerard S, Guyonnet Gillette S, Vellas B. Descriptive study of nursing home residents from the REHPA network. J Nutr Health Aging. 2009;13(8):679-83.
156. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Appartenance géographique des communes au 1er janvier 2011 [Internet]. [cité le 20 juin 2013]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=zonages/unites_urbaines.htm
157. Agence Régionale de Santé Midi-Pyrénées. Fonction des bassins de santé [Internet]. Disponible sur: <http://www.ars.midipyrenees.sante.fr/Fonction-des-bassins-de-sante.111283.0.html>
158. Ministère des affaires sociales et de la santé. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité le 13 décembre 2013]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
159. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 décembre 2013]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>
160. Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandations de bonnes pratiques cliniques chez les personnes âgées [Internet]. [cité 13 décembre 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/fr/recherche?portlet=c_39085&text=personnes+%C3%A2g%C3%A9es&opSearch=&lang=fr&FACET_TYPE=guidelines
161. Société Française de Pharmacie Clinique. Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse [Internet]. Disponible sur: <http://www.omedit-aquitaine.fr/sections/public/outils/fiche-d-intervention/tableau-1-description>
162. Haute Autorité de Santé - Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs [Internet]. [cité le 27 août 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_819667/fr/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-prise-en-charge-des-troubles-du-comportement-perturbateurs
163. Haute Autorité de Santé - Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation [Internet]. [cité le 27 août 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_819557/fr/confusion-aigue-chez-la-personne-agee-prise-en-charge-initiale-de-l-agitation
164. Hox J. Applied multilevel analysis. 1995;

165. Hosmer D, Lemeshow S. Model building strategies and methods for logistic regression. In: applied logistic regression. 2 nd ed. 2000;92-142.
166. Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, Lemeshow S. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Stat Med*. 1997;16(9):965-80.
167. Shi S, Mörike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(2):183-99.
168. Moore KL, Boscardin WJ, Steinman MA, Schwartz JB. Age and sex variation in prevalence of chronic medical conditions in older residents of U.S. nursing homes. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):756-64.
169. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997;315(7115):1096-9.
170. Les pathologies des personnes âgées vivant en établissement - er494.pdf [Internet]. [cité le 15 septembre 2016]. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er494.pdf>
171. Pathologies et perte d'autonomie des résidents en établissement d'hébergement pour personnes âgées - er515.pdf [Internet]. [cité le 15 septembre 2016]. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er515.pdf>
172. INAMI. infospot - Polymédication chez les personnes âgées [Internet]. [cité le 15 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/infospot-2014-01-fr.pdf>
173. Pire V, Fournier A, Schoevaerdt D, Spinewine A, Swine CH. Polymédication chez la personne âgée [Internet]. [cité le 15 septembre 2016]. Disponible sur: <http://www.farm.ucl.ac.be/Full-texts-FARM/Pire-2009-1.pdf>
174. Onder G, Liperoti R, Fialova D, Topinkova E, Tosato M, Danese P, et al. Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(6):698-704.
175. de Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, Piau C, Bouget C, Cayla F, et al. A multicentric individually-tailored controlled trial of education and professional support to nursing home staff: research protocol and baseline data of the IQUARE study. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(2):173-8.
176. Montastruc F, Gardette V, Cantet C, Piau A, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, et al. Potentially inappropriate medication use among patients with Alzheimer disease in the REAL.FR cohort: be aware of atropinic and benzodiazepine drugs! *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(8):1589-97.

177. Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs*. 2003;17(11):825-37.
178. Allain H, Bentué-Ferrer D, Polard E, Akwa Y, Patat A. Postural instability and consequent falls and hip fractures associated with use of hypnotics in the elderly: a comparative review. *Drugs Aging*. 2005;22(9):749-65.
179. Bouvenot G, Consumption and prescription of « cerebral vasodilators » in community AFSSAPS [Internet]. [cité le 14 février 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5f7c8b4942b1fc927ad7d2b11f13ddf7.pdf
180. de Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, Piau C, Bouget C, Cayla F, et al. Prevalence and associations of the use of proton-pump inhibitors in nursing homes: a cross-sectional study. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(4):265-9.
181. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci*. 2011;56(4):931-50.
182. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA J Am Med Assoc*. 2009;301(20):2120-8.
183. van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JNO, Bronkhorst EM, Schols JMGA, de Baat C. Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(5):344-54.
184. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med*. 2011;171(11):998-1004.
185. Scott SA, Owusu Obeng A, Hulot J-S. Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(2):175-89.
186. Ruggiero C, Dell'Aquila G, Gasperini B, Onder G, Lattanzio F, Volpato S, et al. Potentially inappropriate drug prescriptions and risk of hospitalization among older, Italian, nursing home residents: the ULISSE project. *Drugs Aging*. 2010;27(9):747-58.
187. Levenson SA, Feinberg M. Identifying and correcting the causes of medication-related problems in nursing home residents: A CQI-based analysis. Part I: The problems. 1994;2:25-43.
188. Hughes CM, Lapane KL, Mor V. Influence of facility characteristics on use of antipsychotic medications in nursing homes. *Med Care*. 2000;38(12):1164-73.
189. Rochon PA, Stukel TA, Bronskill SE, Gomes T, Sykora K, Wodchis WP, et al. Variation in nursing home antipsychotic prescribing rates. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):676-83.

190. Enquête auprès des établissements d'hébergement pour personnes âgées en 2011 (EHPA 2011, DREES) - Premières données - juillet 2013 [Internet]. [cité le 20 septembre 2013]. Disponible sur: http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/ehpa2011_premiers_resultats_juillet2013.pdf
191. Récoché I, Lebaudy C, Cool C, Sourdet S, Piau A, Lapeyre-Mestre M, et al. Potentially inappropriate prescribing in a population of frail elderly people. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(1):113-9.
192. Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, Cleret de Langavant L. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2010;25(6):763-6.
193. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011;26 Suppl 3:S42-80.
194. Press Announcements - FDA approves first drug to treat hallucinations and delusions associated with Parkinson's disease [Internet]. [cité le 23 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm498442.htm>
195. Martín Arias LH, Treceño Lobato C, Pérez García S, Sáinz Gil M, Sanz Fadrique R, García Ortega P. Risk excess of mortality and use of antipsychotics: a case-noncase study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017;32(1):1-5.
196. Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(1):71-9.
197. Rossom RC, Rector TS, Lederle FA, Dysken MW. Are all commonly prescribed antipsychotics associated with greater mortality in elderly male veterans with dementia? *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(6):1027-34.
198. Hollis J, Grayson D, Forrester L, Brodaty H, Touyz S, Cumming R. Antipsychotic medication dispensing and risk of death in veterans and war widows 65 years and older. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2007;15(11):932-41.
199. Schmedt N, Kollhorst B, Enders D, Jobski K, Krappweis J, Garbe E, et al. Comparative risk of death in older adults treated with antipsychotics: A population-based cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2016;26(9):1390-400.

200. Johnell K, Jonasdottir Bergman G, Fastbom J, Danielsson B, Borg N, Salmi P. Psychotropic drugs and the risk of fall injuries, hospitalisations and mortality among older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(4):414-20.
201. Wang L-J, Lee S-Y, Yuan S-S, Yang K-C, Yang C-J, Lee T-L, et al. Risk of Mortality Among Patients Treated With Antipsychotic Medications: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(1):9-17.
202. Gill SS, Bronskill SE, Normand S-LT, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007;146(11):775-86.
203. Rochon PA, Normand S-L, Gomes T, Gill SS, Anderson GM, Melo M, et al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med*. 2008;168(10):1090-6.
204. Petek Šter M, Cedilnik Gorup E. Psychotropic medication use among elderly nursing home residents in Slovenia: cross-sectional study. *Croat Med J*. 2011;52(1):16-24.
205. Hosia-Randell H, Pitkälä K. Use of psychotropic drugs in elderly nursing home residents with and without dementia in Helsinki, Finland. *Drugs Aging*. 2005;22(9):793-800.
206. Richter T, Mann E, Meyer G, Haastert B, Köpke S. Prevalence of psychotropic medication use among German and Austrian nursing home residents: a comparison of 3 cohorts. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(2):187.e7-187.e13.
207. Laffon de Mazières C, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, de Souto Barreto P, Rolland Y. Organizational Factors Associated With Inappropriate Neuroleptic Drug Prescribing in Nursing Homes: A Multilevel Approach. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(7):590-7.
208. Marras C, Gruneir A, Wang X, Fischer H, Gill SS, Herrmann N, et al. Antipsychotics and mortality in Parkinsonism. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2012;20(2):149-58.
209. Factor SA, Feustel PJ, Friedman JH, Comella CL, Goetz CG, Kurlan R, et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology*. 2003;60(11):1756-61.
210. Ballard C, Isaacson S, Mills R, Williams H, Corbett A, Coate B, et al. Impact of Current Antipsychotic Medications on Comparative Mortality and Adverse Events in People With Parkinson Disease Psychosis. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(10):898.e1-7.
211. Weintraub D, Chiang C, Kim HM, Wilkinson J, Marras C, Stanislawski B, et al. Association of Antipsychotic Use With Mortality Risk in Patients With Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2016;73(5):535-41.

212. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology*. 2010;75(14):1270-6.
213. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*. 2005;353(22):2335-41.
214. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2007;176(5):627-32.
215. Setoguchi S, Wang PS, Alan Brookhart M, Canning CF, Kaci L, Schneeweiss S. Potential causes of higher mortality in elderly users of conventional and atypical antipsychotic medications. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(9):1644-50.

X. ANNEXES

Annexe 1. Questionnaire relatif à la structure interne de l'établissement.*A compléter par le directeur, IDE référente et médecin coordonnateur***Etude qualité de la prise en charge en EHPAD –****CODIFICATION DES VARIABLES (135 variables)**

Nota bene : Tous les champs sont à "saisie obligatoire". Pour les champs ouverts, la modalité NR sera mise en place pour désigner "Non renseigné".

code_ehpad ⇔ identifiant unique de la fiche établissement

FICHE ETABLISSEMENT*Toutes les cases doivent être renseignées.*

FINESSJU Finess juridique: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

FINESSGE Finess géographique: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

NOMETABL Nom de l'établissement :

TELEPHON Téléphone : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

COMMUNET Commune :

CODEPOST Code postal : |_|_|_|_|

STATUTET Statut : 1 ☐ public, 2 ☐ privé non lucratif, 3 ☐ privé lucratif

TARIFICA Tarif: 1 ☐ tarif partiel 2 ☐ tarif global

HABAIDSO Habilité Aide sociale : 1 ☐ oui 0 ☐ non

Nombre total de lits installés (hors hébergement temporaire) : **NBTOTLIN** |_|_|_| dont lits dédiés en unité protégée :

NBTOTLIP |_|_|_|

NBLITOCU Nbre de lits occupés |_|_|_|

NBPLAPAS Nombre de places de PASA |_|_|_|

GMPVALID GMP validé : |_|_|_|

PMP validé : **PMPVALID** |_|_|_|

PMPANVAL année de validation du PMP |_|_|_|

Nombre de GPP6 **NBREGPP6** |_|_|_|

Personnel intervenant dans la structure

Personnel présent au 31 décembre 2010

Salarié
1 ☐ oui
non 0 ☐

ETP à préciser
si salarié

Médecin coordonnateur

PISMCOSA

PISMCOTP

Ensemble des IDE (dont IDE coordonnateur)

PICIDESA

PICIDETP

IDE coordonnateur

PIIDECSA

PIIDECTP

AS diplômé- AMP diplômé

PIASAMSA

PIASAMTP

Agent de service hospitalier ou auxiliaire Faisant fonction d'AS ou AMP

PIAFFASA

PIAFFATP

Agent de service hospitalier ou auxiliaire (en dehors des précédents)

PIAFENSA

PIAFENTP

Psychologue

PIPSYCSA

PIPSYCTP

Kiné

PIKINESA

PIKINETP

Ergo

PIERGOSA

PIERGOTP

Diététicienne

PIEDIESA

PIEDIETP

Dentiste

PIDENTSA

PIDENTTP

Orthophoniste

PIORTHSA

PIORTHTP

Psychomotricien

PIMOTRSA

PIMOTRTP

| | | |
|-------------------|-----------------|-----------------|
| Animateur | PIANIMSA | PIANIMTP |
| Educateur sportif | PIEDUCSA | PIEDUCTP |
| Pédicure | PIPEDISA | PIPEDITP |

MEDCOFOS Le médecin coordonnateur a-t-il une formation spécifique ? **1** ☐ oui **0** ☐ non

Si oui, précisez :

- ☐ **MCFS CAGE** Capacité de gériatrie
☐ **MCFS DEMC** DU de médecin coordonnateur
☐ **MCFS AUFG** Autre formation gériatrique

NBSIMOIS Nombre de personnes recrutées sur les 6 derniers mois (CDD-CDI...) |_|_|_|

NBPERSPO Nombre de personnes en poste |_|_|_| **NBPERSVA** Nombre de postes vacants |_|_|

NBARRTRA Nombre de journées d'arrêt de travail sur 6 mois |_|_|_|_|

Animation et vie quotidienne :

ANIMAQUI En dehors de l'animateur, d'autres professionnels ont-ils leur participation à l'animation dans leur fiche de poste?

1 ☐ oui **0** ☐ non

ANIMEXTE y-a-t-il des intervenants extérieurs participant à l'animation? **1** ☐ oui **0** ☐ non

ANIMEXPE Si oui, périodicité ? **1** ☐ chaque semaine, **2** ☐ chaque mois, **3** ☐ plusieurs fois par an

ANIMATEL y-a-t-il un atelier d'activité physique organisé dans l'EHPAD ? **1** ☐ oui **0** ☐ non

ANIMATPE Si oui, périodicité ? **1** ☐ chaque semaine, **2** ☐ chaque mois, **3** ☐ plusieurs fois par an

Profil des résidents :

Combien de vos résidents, d'après vous, relèveraient

NBRESUNP - d'une unité protégée ? |_|_|

NBRESPAS - d'un PASA ? |_|_|

CRIADMEH Y-a-t-il des critères de non admission dans l'EHPAD ? **1** ☐ oui **0** ☐ non

si oui, précisez

- ☐ **DEMDEAMB** déments déambulants
☐ **PATHOPSY** pathologies psychiatriques
☐ **NONADMOT** autre

REFUPERI Y-a-t-il des refus d'admission lors de certaines périodes du fait de la charge en soins existante dans l'EHPAD ?

1 ☐ oui **0** ☐ non

En cas de besoins :

Avez-vous accès ...

| | très facilement | facilement | difficilement | jamais |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| BESAVIGE à un avis gériatrique ? | 1 <input type="radio"/> | 2 <input type="radio"/> | 3 <input type="radio"/> | 4 <input type="radio"/> |
| BESHOSGE à une hospitalisation gériatrique ? | 1 <input type="radio"/> | 2 <input type="radio"/> | 3 <input type="radio"/> | 4 <input type="radio"/> |
| BESAVIPS à un avis psychiatrique ? | 1 <input type="radio"/> | 2 <input type="radio"/> | 3 <input type="radio"/> | 4 <input type="radio"/> |
| BESHOSPS à une hospitalisation psychiatrique ? | 1 <input type="radio"/> | 2 <input type="radio"/> | 3 <input type="radio"/> | 4 <input type="radio"/> |

INTIDETA Y-a-t-il une intervention régulière d'un psychiatre ou d'un infirmier psychiatrique dans l'établissement ? **1** ☐ oui **0** ☐ non

TENTASUI Y-a-t-il eu de tentatives de suicide dans l'année ? **1** ☐ oui **0** ☐ non Si oui, combien **TSCOMBIE** |_|_|

Gestion des médicaments :

MEDRAPUI -rattachée à une PUI **1** ☐ oui **0** ☐ non

MEDPHARV - préparation des piluliers sous la responsabilité d'un pharmacien de ville **1** ☐ oui **0** ☐ non

MEDIDESAS - préparation des piluliers par une IDE salariée **1** ☐ oui **0** ☐ non

MEDLISGE Disposez-vous d'une liste de médicaments à l'intention des médecins généralistes ? **1** ☐ oui **0** ☐ non

Si oui,

a) est-elle connue ? **MEDLISCO** 1 ☒ oui 0 ☐ non 9 ☐ ne sais pas

b) Est-elle utilisée ? **MEDLISUT** 1 ☐ oui 0 ☐ non 9 ☐ ne sais pas

Le médecin traitant est-il sollicité pour une réévaluation de la prescription, lorsqu'il y a prescription depuis plus d'un mois:

- **MEDBENZO** d'une benzodiazépine 1 ☐ oui 0 ☐ non 9 ☐ ne sais pas

- **MEDNEURO** d'un neuroleptique chez un patient atteint d'une maladie d'Alzheimer ou apparentée ☒ 1 ☐ oui ☐ 0
non ☒ 9 ☐ ne sais pas

Organisation des soins dentaires

DENCHIDE - convention avec un chirurgien-dentiste 1 ☐ oui 0 ☐ non

DENETABD - intervention dans l'établissement d'un dentiste 1 ☐ oui 0 ☐ non

DENDOMID - intervention UFSBD, Domident, ou autre entre 2009 et 2011 1 ☐ oui 0 ☐ non

L'alimentation

ALIMPESE Disposez-vous de matériel de pesée adapté aux personnes à mobilité réduite ou grabataires ? **1** ☒ oui ☐ non

Si oui, quel matériel?

❑ **ALPLATEF** plateforme de pesée

☐ **ALEVEMAL** lève-malade avec dispositif de pesée

☐ **AMFAUTPE** *fauteuil de pesée*

La préparation des repas est :

REPASEXT Externalisée 1 ☐ oui 0 ☐ non

REPASITE Faites sur site 1 ☐ oui 0 ☐ non

Groupe 1 : petit déjeuner **ALIMPTI1** |__| h|__|, à midi **ALIMIDI1** |__| h|__|, **ALIMSOI1** le soir |__| h|__|

Groupe 2 : petit déjeuner **ALIMPTI2** [] h [] [], à midi **ALIMIDI2** [] h [] [], **ALIMSOI2** le soir [] h [] []

Groupe 3 : petit déjeuner **ALIMPTI3** | | | h | | | , à midi **ALIMIDI3** | | | h | | | , **ALIMSOI3** le soir | | | h | | |

Quelle est la durée des repas (en mn) ?

à midi **REMIDIDU** |__,|,

le soir **RESOIRDU** | | |

Est-il prévu une collation ?

COLLAMAT *le matin* 1 ☐ oui 0 ☐ non.

COLLAPMI l'après-midi 1 ☐ oui 0 ☐ non.

COLLASOI en soirée 1 ☐ oui 0 ☐ non

Organisation des prises en charge et suivi

ORGP Existe-t-il un projet spécifique de prise en charge des résidents déments ? ☒ 1 oui ☐ 0 non

Si oui, préciser

- ❑ **ORGPRIUP** dans l'UP,

❑ **ORGE PASA** dans le PASA,

☐ **ORGHORUP** hors UP et PASA

DEMONTE Existe-t-il une démarche concertée et formalisée pour la réévaluation des contentions? **1** ☒ oui
0 ☐ non

FICHUTES Avez-vous mis en place des fiches de chutes ? 1 ☐ oui 0 ☐ non

Si oui,

a) existe-t-il une analyse systématique des fiches de chutes ? **ANALCHUT** 1 ☐ oui 0 ☐ non

b) une exploitation annuelle ? **CHUTBILA** 1 ☐ oui 0 ☐ non

PROJPERS Y-a-t-il mise en œuvre du projet personnalisé ? 1 ☐ oui 0 ☐ non

Qui y participe ?

☐ **PPMEDCOO** Médecin coordonnateur

☐ **PPIDERE** IDE référente

☐ **PPIDEIDE** IDE

☐ **PPASASAS** AS

☐ **PPPSYCHO** psychologue

☐ **PPMEDGEN** Médecin généraliste

☐ **PPFAMILL** Famille

☐ **PPTUTEUR** tuteur

☐ **PPAUTRES** autre

DOSOINFO Disposez-vous d'un dossier de soins informatisé ? 1 ☐ oui 0 ☐ non

Si oui, quel logiciel est utilisé ? **DILOGICI** 1 ☐ Osiris, 2 ☐ Medic'or, 3 ☐ Ttitan, 4 ☐ Net soins, 5 ☐ PSI, 6 ☐ Easy soins, 7 ☐ autre

Le DLU est-il en place ? **DLUENPLA** 1 ☐ oui 0 ☐ non utilisé ? **DLUOPERA** 1 ☐ oui 0 ☐ non 9 ☐ ne sais pas

Relations avec les médecins généralistes

NBMEDGEN Nombre de médecins généralistes intervenant dans la structure |_|_|

NBMGSIGN Nombre de médecins généralistes ayant signé le contrat type (prévu par arrêté du 30 décembre 2010) |_|_|

VIRENIDE Lors des visites effectuées par les médecins généralistes (hors urgences), l'organisation en place leur permet-elle de rencontrer systématiquement une IDE ? 1 ☐ oui 0 ☐ non

CAHIERTR Les médecins généralistes retranscrivent-ils leurs observations dans le dossier du résident ou dans un cahier de transmission ? 1 ☐ toujours, 2 ☐ souvent, 3 ☐ parfois, 4 ☐ rarement

AVISACTI Quelles sont, à votre avis, les actions d'accompagnement (à conduire par le Gérotopôle, par les gériatres d'établissements de santé, par les délégations territoriales) qui seraient de nature à améliorer la qualité des soins dans votre établissement ? (préciser le type d'actions pour chacun de ces acteurs potentiels)

Annexe 2. Questionnaire relatif à l'état de santé des résidents.

A compléter par le médecin coordonnateur et IDE référente



Etude qualité de la prise en charge en EHPAD – CODIFICATION DES VARIABLES

Nota bene : Tous les champs sont à "saisie obligatoire" sauf la partie "antécédents". Pour les champs ouverts, la modalité NR sera mise en place pour désigner "Non renseigné".

FICHE RESIDENT

Toutes les cases doivent être renseignées.

DATEVALU Date de l'évaluation (JJ/MM/AA) : / / **FINESS** (général) **Rappel de la fiche établissement**
code_resident Code résident : **code_ehpad**

Identification du résident :

Année de naissance **ANNEENAI** : Sexe **SEXE** : ☐ 1 homme ☐ 2 femme
 Depuis quand le résident vit-il dans cette institution (date d'entrée MM/AAAA) : **DATEINST** /

Lieu de séjour avant l'entrée **SEJAVENT**

- ☐ 1 Est-il venu directement du domicile?
☐ 2 Vient-il d'un court séjour ou d'un service de soins de suite?
☐ 3 Vient-il d'une autre EHPA(D)?
☐ 9 Ne sais pas

Cognition- comportement- chute-ostéoporose-douleur - fin de vie- nutrition

| | Oui | Non | Ne sais pas |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| COGEVALE A-t-il eu une évaluation cognitive dans l'EHPAD? | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 0 | <input type="radio"/> 9 |
| COGDEMEN Pensez-vous qu'il soit dément? | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 0 | <input type="radio"/> 9 |
| COGDEDIA A-t-il une démence diagnostiquée ? | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 0 | <input type="radio"/> 9 |
| Si oui, a) par qui ? | | | |
| <input type="checkbox"/> COGDDMED médecin traitant, | | | |
| <input type="checkbox"/> COGDDPSY psychiatre, | | | |
| <input type="checkbox"/> COGDDGER gériatre, | | | |
| <input type="checkbox"/> COGDDNEU neurologue, | | | |
| <input type="checkbox"/> COGDDCME consultation mémoire, | | | |
| <input type="checkbox"/> COGDDAUT autre | | | |
| <input type="checkbox"/> COGDDNSP ne sais pas | | | |
| b) Ce diagnostic a-t-il été posé avant l'entrée en EHPAD ? COGDDAVE | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 0 | <input type="radio"/> 9 |
| COMDEAMB A-t-il des troubles du comportement à type de déambulation? | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 0 | <input type="radio"/> 9 |
| COMVEUFU A-t-il des velléités de fugues ? | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 0 | <input type="radio"/> 9 |
| COMCRIER Crie-il ? | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 0 | <input type="radio"/> 9 |
| COMCONTE Est-il parfois contenu? | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 0 | <input type="radio"/> 9 |
| Si oui, a) préciser : | | | |
| <input type="checkbox"/> COMCTBAR barrières au lit, | | | |
| <input type="checkbox"/> COMCTCON contention, | | | |
| <input type="checkbox"/> COMCTFAU fauteuil | | | |

b) **COMCTPME** existe-t-il une prescription médicale pour cette contention? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

COMAGRES Est-il parfois agressif ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

Si oui, a) contre qui?

☐ **COMAGSOI** soignants,

☐ **COMAGARE** autres résidents,

☐ **COMAGLUI** contre lui-même,

☐ **COMAGAUT** autre

b) sous quelle forme ?

☐ **COMAGVER** agressivité verbale,

☐ **COMAGPHY** agressivité physique

COMESURE Y-a-t-il dans le dossier une mesure des troubles du comportement avec une échelle au cours de l'année précédente ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

Si oui, quelle échelle est utilisée ? **COMMSECH** 1 ☐ NPI, 2 ☐ Cohen, 3 ☐ Mansfield, 4 ☐ autre

COMACUNS Est-il actuellement dans une unité spécifique? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

Si oui, précisez: **COMACUNL** 1 ☐ unité protégée, 2 ☐ PASA, 3 ☐ UHR

Si non,

COMREUNS relève-t-il d'une unité de ce type ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

Si oui, précisez : **COMREUNL** 1 ☐ unité protégée, 2 ☐ PASA, 3 ☐ UHR

COMTROHU Y-a-t-il dans le dossier une mesure des troubles de l'humeur avec une échelle au cours de l'année précédente ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

Si oui, quelle échelle est utilisée? **COMTHECH** 1 ☐ GDS, 2 ☐ MADRS(Montgomery and Asberg depression Rating Scale), 3 ☐ Cornell, 4 ☐ Autre

COMALAPS A-t-il une maladie psychiatrique avérée (hors dépression)? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

(Suivi psychiatrique au long cours et ou hospitalisation en psychiatrie, actuellement ou dans les antécédents)

COMDEPRE A-t-il actuellement une dépression diagnostiquée ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

CHUFRACT A-t-il des antécédents de fracture (vertèbre, humérus, poignet, hanche) ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

CHUNEFOA A-t-il chuté au moins une fois au cours de l'année précédente? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

CHUNEFOS A-t-il chuté au moins une fois au cours de la semaine précédente ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

DOUECHEL Y-a-t-il dans le dossier un résultat de mesure de la douleur avec une échelle ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

Si oui, quelle échelle est utilisée ? **DOUECHEP** 1 ☐ échelle verbale simple, 2 ☐ échelle visuelle analogique, 3 ☐ échelle numérique, 4 ☐ Doloplus, 5 ☐ ECPA, 6 ☐ Algoplus, 7 ☐ autre

DOUPLAIN Se plaint-il de douleurs ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

FIEILEST Est-il en fin de vie ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

Si oui, y-a-t-il eu une décision tracée de prise en charge palliative (Limitation de soins- soins de confort....)?

FIEDECTR 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

Dans ce cas (oui décision) :

FIEDCFAM Cette décision a été prise de façon concertée avec le résident ou la famille 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

FIEDCSOI Cette décision a été prise de façon concertée avec l'équipe soignante 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

FIEMDOUL Pour les résidents se plaignant de douleur ou en fin de vie, y-a-t-il dans le dossier le résultat d'une mesure de la douleur sur le dernier mois? 1 ☐ 0 ☐ 8 ☐ non concerné 9 ☐

Quel est son poids au cours des 3 derniers mois ?

Mois-2 : **POIDSM_2** | | | | Mois-1 : **POIDSM_1** | | | | Mois actuel : **POIDSM_0** | | | |

TAILLE Quelle est sa taille ? | | | | cm

NUTREGAL A-t-il un régime alimentaire particulier ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

Si oui, précisez :

☐ **NUTSANSE** sans/peu salé,

☐ **NUTCHOLE** hypocholestérolémiant,

- ☐ **NUTCALOR** hypocalorique,
☐ **NUTHHCAL** hypercalorique/hyperprotidique,
☐ **NUTDIABE** diabétique,
☐ **NUTSUPPL** suppléments nutritionnels

ESCARRES Présente-t-il actuellement une ou des escarres ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

Si oui, elles se sont développées **ESCARROU** 1 ☐ dans l'EHPAD, 2 ☐ ailleurs, 9 ☐ ne sait pas

ESCMESUR Y-a-t-il dans le dossier une mesure de risque d'escarres 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

Si oui, préciser l'échelle utilisée **ESCECHEL** 1 ☐ Norton, 2 ☐ Braden, 3 ☐ Waterlow, 4 ☐ Gonesse, 5 ☐ Colinet lemoigne

Prescription médicamenteuse (photocopie de la fiche de traitement à adresser à l'ORS)

PMEREXAM La prescription a-t-elle fait l'objet d'un réexamen concerté depuis l'entrée ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

(médecin et médecin généraliste, médecin généraliste et médecin spécialiste, autres...)

Si oui, y-a-t-il eu réexamen à l'occasion d'une chute ou de tout autre événement intercurrent ? **PMERECU** 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

PMEPSYCH Si la prescription comprend un ou des psychotropes, la date d'initiation de chacun de ces médicaments est-elle notée dans le dossier ? **Pas de psychotrope = 8** 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

PMEGRIPP Est-il vacciné contre la grippe ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

PMEPNEUM Est-il vacciné contre le pneumocoque ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

PMECREAT La clearance de la créatinine a-t-elle été mesurée lors des 12 derniers mois ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

Si oui,

a) quelle est sa valeur ? **PMECTVAL** | | | | ml/min - intervalle : [10 – 150]

b) préciser la méthode **PMECTMET** 1 ☐ Cockcroft, 2 ☐ MDRD, 9 ☐ ne sait pas

PMETIONO A-t-il eu un ionogramme lors des 3 derniers mois ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

PMEDOCRE A-t-il eu un dosage de la créatininémie lors des 3 derniers mois ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

PMEINR3M A-t-il eu un INR lors des 3 derniers mois ? 1 ☐ 0 ☐ 9 ☐

Nombre d'hospitalisations (y compris de jour) au cours des 12 derniers mois ou depuis l'entrée en institution si

<à un an : **NOMBHOSP** | | |

Si l(es) hospitalisation(s) étai(en)t en situation aiguë, le résident a-t-il été adressé :

1^{ère} hospitalisation : **HOSPITA1** 1 ☐ Aux urgences, 2 ☐ S^{ce} de Gériatrie, 3 ☐ S^{ce} de Psychiatrie, 4 ☐ Autre ✎

HOSPIT1A 9 ☐ NSP

2^{ème} hospitalisation : **HOSPITA2** 1 ☐ Aux urgences, 2 ☐ S^{ce} de Gériatrie, 3 ☐ S^{ce} de Psychiatrie, 4 ☐ Autre ✎

HOSPIT2A 9 ☐ NSP

3^{ème} hospitalisation : **HOSPITA3** 1 ☐ Aux urgences, 2 ☐ S^{ce} de Gériatrie, 3 ☐ S^{ce} de Psychiatrie, 4 ☐ Autre ✎

HOSPIT3A 9 ☐ NSP

4^{ème} hospitalisation : **HOSPITA4** 1 ☐ Aux urgences, 2 ☐ S^{ce} de Gériatrie, 3 ☐ S^{ce} de Psychiatrie, 4 ☐ Autre ✎

HOSPIT4A 9 ☐ NSP

Antécédents ou pathologies en cours (indice de co-morbidité de Charlson adapté)

- ☐ **ANTINFAR** Infarctus du myocarde
☐ **ANTVASCU** Maladie vasculaire périphérique
☐ **ANTINFCA** Insuffisance cardiaque congestive
☐ **ANTHTART** Hypertension artérielle
☐ **ANTDIABO** Diabète avec atteinte d'un organe cible
☐ **ANTDIABS** Diabète sans complication
☐ **ANTHEMIP** Hémiplégie
☐ **ANTAVCSH** AVC (sauf hémiplégie)
☐ **ANTMAPUC** Maladie pulmonaire chronique
☐ **ANTESIDA** SIDA

- ☐ **ANTULOGA** Ulcère oeso-gastroduodénal
☐ **ANTMAHEL** Maladie hépatique légère
☐ **ANTMAHEM** Maladie hépatique modérée ou sévère
☐ **ANTUMEUR** Tumeur
☐ **ANTUMETA** Tumeur métastasée
☐ **ANTLEUCE** Leucémie
☐ **ANTLYMPH** Lymphome ou myélome multiple
☐ **ANTCONNE** Connectivite
☐ **ANTINREM** Insuffisance rénale modérée ou sévère
☐ **ANTEPILE** Epilepsie

Dernier classement GIR pour ce résident : **LASTAGIR** |__| Date (mois-année) : **GIRDATMA** |__| /
|__|

GIRCOHER Cohérence A ☐ B ☐ C ☐

GIRORIEN Orientation A ☐ B ☐ C ☐

GIRTOILE Toilette A ☐ B ☐ C ☐

GIRHABIL Habillage A ☐ B ☐ C ☐

GIRALIME Alimentation A ☐ B ☐ C ☐

GIRELURI Elimination urinaire et fécale A ☐ B ☐ C ☐

GIRTRANS Transfert A ☐ B ☐ C ☐

GIRINTER Déplacement à l'intérieur A ☐ B ☐ C ☐

GIREXTER Déplacement à l'extérieur A ☐ B ☐ C ☐

| | Oui | Non | Ne sais pas |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| PROJSOIN Y-a-t-il eu un projet de soins personnalisé pour ce résident ? | 1 <input type="radio"/> | 0 <input type="radio"/> | 9 <input type="radio"/> |
| PROJVIAS Y-a-t-il un projet de vie associé ? | 1 <input type="radio"/> | 0 <input type="radio"/> | 9 <input type="radio"/> |

Annexe 3. Caractéristiques à l'inclusion des EHPAD toujours présents au suivi et comparaison entre les résidents avec et sans prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée (PPI) (n=163).

| Caractéristiques des EHPAD | EHPAD, Résidents, n=919 n=163 | | | p ^a |
|---|----------------------------------|-------------|-----------------|----------------|
| | Avec PPI, n=650 | | Sans PPI, n=269 | |
| Structure de l'établissement, n (%) | | | | 0,72 |
| Public | 78 (47,9) | 325 (50,0) | 131 (48,7) | |
| Privé | 85 (52,1) | 325 (50,0) | 138 (51,3) | |
| Zone géographique, n (%) | | | | 0,43 |
| Rurale (< 2000 habitants) | 59 (36,2) | 211 (32,5) | 97 (36,1) | |
| Semi-rurale (2000 à 9999 habitants) | 44 (27,0) | 191 (29,4) | 69 (25,6) | |
| Urbaine (> 9999 habitants) | 60 (36,8) | 248 (38,1) | 103 (38,3) | |
| Filière gériatrique, n (%) | | | | 0,16 |
| Non | 103 (63,2) | 428 (65,8) | 164 (61,0) | |
| Oui | 60 (36,8) | 222 (34,2) | 105 (39,0) | |
| Présence d'une unité protégée, n (%) | | | | 0,02 |
| Non | 103 (63,2) | 418 (64,3) | 151 (56,1) | |
| Oui | 60 (36,8) | 232 (35,7) | 118 (43,9) | |
| Présence d'une pharmacie à usage intérieur, n (%) | | | | 0,06 |
| Non | 136 (83,4) | 510 (78,5) | 226 (84,0) | |
| Oui | 27 (16,6) | 140 (21,5) | 43 (16,0) | |
| Présence d'un dossier de soins informatisé, n (%) | | | | 0,83 |
| Non | 30 (18,4) | 124 (19,1) | 53 (19,7) | |
| Oui | 133 (81,6) | 526 (80,9) | 216 (80,3) | |
| Existence d'une liste connue et/ou utilisée de médicaments à l'attention des médecins généralistes, n (%) | | | | 0,29 |
| Non | 121 (74,2) | 456 (70,2) | 198 (73,6) | |
| Oui | 42 (25,8) | 194 (29,8) | 71 (26,4) | |
| Nombre de médecins généralistes pour 100 lits, m [écart-type] | 18,2 [11,6] | 18,2 [11,5] | 18,3 [11,9] | 0,92 |
| Existence d'une formation spécifique du médecin coordonnateur, n (%) | | | | 0,88 |
| Capacité de Gériatrie | 100 (61,4) | 424 (65,2) | 174 (64,7) | |
| DU de médecin coordonnateur ou autre formation | 46 (28,2) | 168 (25,9) | 73 (27,1) | |
| Aucune | 17 (10,4) | 58 (8,9) | 22 (8,2) | |
| Accès à un avis et/ou à une hospitalisation gériatrique, n (%) | | | | 0,50 |
| Jamais ou difficilement | 21 (12,9) | 88 (13,5) | 32 (11,9) | |
| Facilement ou très facilement | 142 (87,1) | 562 (86,5) | 237 (88,1) | |
| Accès à un avis et/ou à une hospitalisation psychiatrique, n (%) | | | | 0,08 |
| Jamais ou difficilement | 64 (39,3) | 256 (39,4) | 123 (45,7) | |
| Facilement ou très facilement | 99 (60,7) | 394 (60,6) | 146 (54,3) | |

Abréviations : DU, Diplôme Universitaire.

^a Comparaison entre résidents ayant une prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée et ceux n'en ayant pas.

Annexe 4. Caractéristiques à l'inclusion des résidents (niveau 1) des EHPAD ayant participé au suivi et comparaison entre les résidents avec et sans prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée (PPI) (n=919).

| Caractéristiques des résidents | Total, n=919 | Résidents | | p ^a |
|---|--------------|----------------------|----------------------|----------------|
| | | Avec PPI, n = 650 | Sans PPI, n = 269 | |
| Age, m (écart-type), (années) ^b | 85,7 (8,4) | 86,1 (8,1) | 84,9 (9,1) | 0,08 |
| Genre, n (%) | | | | 0,51 |
| Homme | 260 (28,3) | 188 (28,9) | 72 (26,8) | |
| Femme | 659 (71,7) | 462 (71,1) | 197 (73,2) | |
| Score ADL, n (%) | | | | |
| 0 à 2 | 439 (47,8) | 312 (48,0) | 127 (47,2) | 0,08 |
| 2.5 à 4 | 209 (22,7) | 136 (20,9) | 73 (27,1) | |
| 4.5 à 6 | 271 (29,5) | 202 (31,1) | 69 (25,6) | |
| Nombre de comorbidités : score de Charlson, n (%) | | | | 0,006 |
| 0 | 276 (30,0) | 178 (27,4) | 98 (36,4) | |
| 1 | 246 (26,8) | 171 (26,3) | 75 (27,9) | |
| ≥ 2 | 397 (43,2) | 301 (46,3) | 96 (35,7) | |
| Nombre de médicaments prescrits, m [écart-type] | 8,0 [3,4] | 8,8 [3,2] | 6,2 [2,9] | <0,0001 |
| Réévaluation de la prescription (ref. non), n (%) | 652 (70,9) | 474 (72,9) | 178 (66,2) | 0,04 |
| Nombre d'hospitalisations dans les 12 derniers mois, n (%) ^c | | | | 0,25 |
| 0 | 632 | 447 (68,8) | 185 (68,8) | |
| 1 | 190 | 131 (20,2) | 59 (21,9) | |
| ≥ 2 | 68 | 54 (8,3) | 14 (5,2) | |
| Chute dans les 12 derniers mois (ref. non), n (%) | 379 | 262 (40,3) | 117 (43,5) | 0,37 |
| Régime alimentaire avec supplément nutritionnel (ref. non), n (%) | 60 (6,5) | 39 (6,0) | 21 (7,8) | 0,31 |
| Antécédents ou pathologies en cours, n (%) | | | | |
| Insuffisance cardiaque congestive (ref. non) | 180 (19,6) | 141 (21,7) | 39 (14,5) | 0,01 |
| Maladie vasculaire périphérique (ref. non) | 174 (18,9) | 129 (19,8) | 45 (16,7) | 0,27 |
| Infarctus du myocarde (ref. non) | 99 (10,8) | 74 (11,4) | 25 (9,3) | 0,35 |
| AVC (sauf hémiplegie) (ref. non) | 123 (13,4) | 92 (14,2) | 31 (11,5) | 0,29 |
| Epilepsie (ref. non) | 42 (4,6) | 26 (4,0) | 16 (5,9) | 0,20 |
| Diabète (ref. non) | 142 (15,4) | 108 (16,6) | 34 (12,6) | 0,13 |
| Maladie pulmonaire chronique (ref. non) | 100 (10,9) | 75 (11,5) | 25 (9,3) | 0,32 |
| Ulcère oeso-gastroduodénal (ref. non) | 50 (5,4) | 35 (5,4) | 15 (5,6) | 0,91 |
| Démence (ref. non) | 383 (41,7) | 256 (39,4) | 127 (47,2) | 0,03 |
| Dépression (ref. non ou ne sait pas) | 305 (33,2) | 223 (34,3) | 82 (30,5) | 0,26 |
| Maladie psychiatrique, hors dépression (ref. non) | 176 (19,1) | 113 (17,4) | 63 (23,4) | 0,03 |
| Classes médicamenteuses les plus prescrites, n (%) | | | | |
| Antithrombotiques (ref. non) | 465 (50,6) | 352 (54,2) | 113 (42,0) | <0,001 |
| Anxiolytiques (ref. non) | 400 (43,5) | 327 (50,3) | 73 (27,1) | <0,0001 |
| Antidépresseurs (ref. non) | 397 (43,2) | 288 (44,3) | 109 (40,5) | 0,29 |
| Inhibiteurs de la pompe à protons (ref. non) | 355 (38,6) | 333 (51,2) | 22 (8,2) | <0,0001 |
| Antipsychotiques (ref. non) | 245 (26,7) | 205 (31,5) | 40 (14,9) | <0,0001 |

Abréviations : ADL, Activities of Daily Living.

^a Comparaison entre résidents ayant une prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée et ceux n'en ayant pas.

^b Donnée manquante pour 1 résident.

^c Données manquantes pour 29 résidents.

Annexe 5. Prévalence des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées (PPI) et des autres types de problèmes potentiels liés à la prise en charge médicamenteuse à l'inclusion, parmi les 919 résidents des 163 EHPAD présents à 18 mois de suivi.

| | Residents (n =919) |
|---|-------------------------------|
| Types de problèmes liés à la prise en charge médicamenteuse | |
| <i>Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée (PPI)</i>, n (%) | 650 (70.7) |
| Présence de médicament(s) ayant un rapport bénéfice/risqué défavorable, n (%) | 619 (67.4) |
| Selon la liste de Laroche, n (%) | 200 (21.8) |
| Selon les données cliniques et biologiques du patient, n (%) | 535 (58.2) |
| Présence de médicament(s) ayant une efficacité discutable selon la liste de Laroche, n (%) | 57 (6.2) |
| Contre-indication absolue, n (%) | 47 (5.1) |
| Interaction médicamenteuse majeure, n (%) | 38 (4.1) |
| <i>Autres problèmes potentiels liés à la prise en charge médicamenteuse</i> | |
| Présence de médicament(s) ayant une efficacité discutable (autres que ceux de la liste de Laroche), n (%) | 140 (15.2) |
| Absence de thérapeutique pour indication médicale valide, n (%) ^a | 734 (79.9) |
| Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé, n (%) | 76 (8.3) |
| Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance, n (%) | 34 (3.7) |
| Prescription concomitante de 3 psychotropes ou plus, n (%) | 204 (22.2) |
| ≥ 2 antipsychotiques, n (%) | 65 (7.1) |
| ≥ 2 benzodiazépines, n (%) | 14 (1.5) |
| ≥ 2 benzodiazépines anxiolytiques, n (%) | 12 (1.3) |
| ≥ 2 benzodiazépines hypnotiques, n (%) | 3 (0.3) |
| ≥ 2 antidépresseurs, n (%) | 13 (1.4) |
| Prescription concomitante de 2 diurétiques ou plus, n (%) | 32 (3.5) |
| Prescription concomitante de 4 antihypertenseurs ou plus, n (%) | 39 (4.2) |

^a Principalement représenté par l'absence de prescription de vitamine D.

Annexe 6. Exploration des caractéristiques des résidents à l'inclusion associées au décès au cours du suivi. Régression logistique bivariable.

| Caractéristiques des résidents | Résidents, n=919 | | |
|---|-------------------------|---------------|----------------|
| | Décès au cours du suivi | | p ^a |
| | Oui, n=243 | Non, n=676 | |
| Age, m (écart-type), (années) ^b | 87,8 (7,6) | 85,0 (8,6) | 0,02 |
| Genre, n (%) | | | 0,48 |
| Homme | 73 (30,0) | 187 (27,7) | |
| Femme | 170 (70,0) | 489 (72,3) | |
| Score ADL, n (%) | | | <0,001 |
| 0 à 2 | 148 (60,9) | 291 (43,1) | |
| 2.5 à 4 | 48 (19,8) | 161 (23,8) | |
| 4.5 à 6 | 47 (19,3) | 224 (33,1) | |
| Nombre de comorbidités : score de Charlson, n (%) | | | 0,04 |
| 0 | 61 (25,1) | 215 (31,8) | |
| 1 | 61 (25,1) | 185 (27,4) | |
| ≥ 2 | 121 (49,8) | 276 (40,8) | |
| Nombre de médicaments prescrits, m [écart-type] | 8,0 [3,3] | 8,0 [3,4] | 0,76 |
| Réévaluation de la prescription médicamenteuse (ref.non), n (%) | 176 (72,4) | 476 (70,4) | 0,55 |
| Hospitalisation dans les 12 derniers mois, n (%) ^c | | | 0,46 |
| 0 | 161 (66,3) | 471 (69,7) | |
| 1 | 51 (21,0) | 139 (20,6) | |
| ≥ 2 | 22 (9,1) | 46 (6,8) | |
| Chutes dans les 12 derniers mois (ref. non), n (%) | 103 (42,4) | 276 (40,8) | 0,79 |
| Antécédents ou pathologies en cours, n (%) | | | |
| Insuffisance cardiaque congestive (ref. non) | 61 (25,1) | 119 (17,6) | 0,01 |
| Maladie vasculaire périphérique (ref. non) | 43 (17,7) | 131 (19,4) | 0,57 |
| Infarctus du myocarde (ref. non) | 33 (13,6) | 66 (9,8) | 0,10 |
| AVC (sauf hémiplegie) (ref. non) | 33 (13,6) | 90 (13,3) | 0,92 |
| Epilepsie (ref. non) | 10 (4,1) | 32 (4,7) | 0,69 |
| Diabète (ref. non) | 39 (16,1) | 103 (15,2) | 0,76 |
| Maladie pulmonaire chronique (ref. non) | 29 (11,9) | 71 (10,5) | 0,54 |
| Ulcère oeso-gastroduodénal (ref. non) | 10 (4,1) | 40 (5,9) | 0,29 |
| Démence (ref. non) | 120 (49,4) | 263 (38,9) | <0,01 |
| Dépression (ref. non ou ne sait pas) | 81 (33,3) | 224 (33,1) | 0,95 |
| Maladie psychiatrique, hors dépression (ref. non) | 38 (15,6) | 138 (20,4) | 0,11 |
| Classes médicamenteuses les plus prescrites, n (%) | | | |
| Antithrombotiques (ref. non) | 128 (52,7) | 337 (49,9) | 0,45 |
| Anxiolytiques (ref. non) | 100 (41,2) | 300 (44,4) | 0,38 |
| Antidépresseurs (ref. non) | 101 (41,6) | 296 (43,8) | 0,55 |
| Antipsychotiques (ref. non) | 57 (23,5) | 188 (27,8) | 0,19 |
| Inhibiteurs de la pompe à proton (ref. non) | 90 (37,0) | 265 (39,2) | 0,55 |

^a Comparaison entre les résidents décédés et non décédés au cours du suivi.^b Données manquantes pour 1 résident. ^c Données manquantes pour 29 résidents.

Annexe 7. Exploration des caractéristiques des EHPAD à l'inclusion associées au décès au cours du suivi. Régression logistique bivariable.

| Caractéristiques des EHPAD | Résidents, n=919 | | |
|---|-------------------------|---------------|----------------|
| | Décès au cours du suivi | | p ^a |
| | Oui, n=243 | Non, n=676 | |
| Structure de l'établissement, n (%) | | | 0,34 |
| Public | 127 (52,3) | 329 (48,9) | |
| Privé | 116 (47,7) | 347 (51,3) | |
| Zone géographique, n (%) | | | 0,89 |
| Rurale (< 2000 habitants) | 84 (34,6) | 224 (33,1) | |
| Semi-rurale (2000 à 9999 habitants) | 69 (28,4) | 191 (22,2) | |
| Urbaine (> 9999 habitants) | 90 (37,0) | 261 (38,6) | |
| Filière gériatrique, n (%) | | | 0,18 |
| Non | 148 (60,9) | 444 (65,7) | |
| Oui | 95 (39,1) | 232 (34,3) | |
| Présence d'une unité protégée, n (%) | | | 0,32 |
| Non | 144 (59,3) | 425 (62,9) | |
| Oui | 99 (40,7) | 251 (37,1) | |
| Présence d'une pharmacie à usage intérieur, n (%) | | | 0,94 |
| Non | 195 (80,2) | 541 (80,0) | |
| Oui | 48 (19,7) | 135 (20,0) | |
| Présence d'un dossier de soins informatisé, n (%) | | | 0,97 |
| Non | 47 (19,3) | 130 (19,2) | |
| Oui | 196 (80,7) | 546 (80,8) | |
| Existence d'une liste connue et/ou utilisée de médicaments à l'attention des médecins généralistes, n (%) | | | 0,99 |
| Non | 173 (71,2) | 481 (71,1) | |
| Oui | 70 (28,8) | 195 (28,8) | |
| Nombre de médecins généralistes pour 100 lits, m [écart-type] | 18,5 [12,1] | 18,1 [11,4] | 0,68 |
| Existence d'une formation spécifique du médecin coordonnateur, n (%) | | | 0,50 |
| Capacité de Gériatrie | 25 (10,3) | 55 (8,1) | |
| DU de médecin coordonnateur ou autre formation | 66 (27,2) | 175 (25,9) | |
| Aucune | 152 (62,5) | 446 (66,0) | |
| Accès à un avis et/ou à une hospitalisation gériatrique, n (%) | | | 0,78 |
| Jamais ou difficilement | 33 (13,6) | 87 (12,9) | |
| Facilement ou très facilement | 210 (86,4) | 589 (87,1) | |
| Accès à un avis et/ou à une hospitalisation psychiatrique, n (%) | | | 0,67 |
| Jamais ou difficilement | 103 (42,4) | 276 (40,8) | |
| Facilement ou très facilement | 140 (57,6) | 400 (59,2) | |

^a Comparaison entre les résidents décédés et non décédés au cours du suivi.

Annexe 8. Exploration des caractéristiques des résidents à l'inclusion associées au nombre d'hospitalisations au cours du suivi. Régression logistique bivariable.

| Caractéristiques des résidents | Nombre d'hospitalisations au cours du suivi, n=644 | | | p ^a |
|--|--|------------|------------|----------------|
| | 0, n=471 | 1, n=115 | ≥ 2, n=58 | |
| Age, m [écart-type], (années) | 85,3 [8,5] | 84,8 [8,4] | 84,2 [9,1] | 0,62 |
| Genre, n (%) | | | | 0,01 |
| Homme | 115 (24,4) | 43 (37,4) | 20 (34,5) | |
| Femme | 356 (75,6) | 72 (62,6) | 38 (65,5) | |
| Score ADL, n (%) | | | | 0,96 |
| 0 à 2 | 205 (43,5) | 48 (41,7) | 26 (44,8) | |
| 2.5 à 4 | 109 (23,1) | 27 (23,5) | 15 (25,9) | |
| 4.5 à 6 | 157 (33,3) | 40 (34,8) | 17 (29,3) | |
| Nombre de comorbidités : score de Charlson, n (%) | | | | <0,0001 |
| 0 | 175 (37,1) | 19 (16,5) | 10 (17,2) | |
| 1 | 120 (25,5) | 34 (29,6) | 22 (37,9) | |
| ≥ 2 | 176 (37,4) | 62 (53,9) | 26 (44,8) | |
| Nombre de médicaments prescrits, m [écart-type] | 7,6 [3,2] | 8,8 [3,7] | 9,9 [3,1] | <0,0001 |
| Réévaluation de la prescription (ref. non), n (%) | 328 (69,6) | 85 (73,9) | 41 (70,7) | 0,67 |
| Hospitalisation dans les 12 mois précédant l'inclusion, n (%) ^b | | | | 0,03 |
| 0 | 344 (73,0) | 74 (64,3) | 33 (56,9) | |
| 1 | 87 (14,5) | 28 (24,3) | 17 (29,3) | |
| ≥ 2 | 25 (5,3) | 9 (7,8) | 7 (12,1) | |
| Chute dans les 12 mois précédant l'inclusion, n (%) | 186 (39,5) | 49 (42,6) | 25 (43,1) | 0,26 |
| Antécédents ou pathologies en cours, n (%) | | | | |
| Insuffisance cardiaque congestive (ref. non) | 80 (17,0) | 26 (22,6) | 8 (13,8) | 0,27 |
| Maladie vasculaire périphérique (ref. non) | 76 (16,1) | 31 (27,0) | 18 (31,0) | 0,002 |
| Infarctus du myocarde (ref. non) | 41 (8,7) | 16 (13,9) | 7 (12,1) | 0,21 |
| AVC (sauf hémiplegie) (ref. non) | 58 (12,3) | 22 (19,1) | 7 (12,1) | 0,16 |
| Epilepsie (ref. non) | 24 (5,1) | 6 (5,2) | 1 (1,7) | 0,55 |
| Diabète (ref. non) | 56 (11,9) | 27 (23,5) | 17 (29,3) | <0,0001 |
| Maladie pulmonaire chronique (ref. non) | 47 (10,0) | 17 (14,8) | 4 (6,9) | 0,21 |
| Ulcère oeso-gastroduodénal (ref. non) | 24 (5,1) | 8 (7,0) | 5 (8,6) | 0,46 |
| Démence (ref. non) | 184 (39,1) | 43 (37,4) | 20 (34,5) | 0,77 |
| Dépression (ref. non ou ne sait pas) | 150 (31,8) | 32 (27,8) | 27 (46,6) | 0,04 |
| Maladie psychiatrique, hors dépression (ref. non) | 89 (18,9) | 27 (23,5) | 15 (25,9) | 0,30 |
| Classes médicamenteuses les plus prescrites, n (%) | | | | |
| Antithrombotiques (ref. non) | 223 (47,3) | 68 (59,1) | 35 (60,3) | 0,02 |
| Anxiolytiques (ref. non) | 207 (43,9) | 46 (40,0) | 31 (53,5) | 0,28 |
| Antidépresseurs (ref. non) | 208 (44,2) | 46 (40,0) | 24 (41,4) | 0,70 |
| Antipsychotiques (ref. non) | 125 (26,5) | 37 (32,2) | 22 (37,9) | 0,12 |
| Inhibiteurs de la pompe à proton (ref. non) | 170 (36,1) | 51 (44,3) | 29 (50,0) | 0,05 |

^a Comparaison entre fonction du nombre d'hospitalisations au cours du suivi.

^b Données manquantes pour 20 résidents.

Annexe 9. Exploration des caractéristiques des EHPAD à l'inclusion associées au nombre d'hospitalisations au cours du suivi. Régression logistique bivariable.

| Caractéristiques des EHPAD | Nombre d'hospitalisations au cours du suivi, n=644 | | | |
|---|--|------------|-------------|----------------|
| | 0, n=471 | 1, n=115 | ≥ 2, n=58 | p ^a |
| Structure de l'établissement, n (%) | | | | 0,30 |
| Public | 221 (46,9) | 58 (50,4) | 36 (62,1) | |
| Privé | 250 (53,1) | 57 (49,6) | 22 (37,9) | |
| Zone géographique, n (%) | | | | 0,36 |
| Rurale (< 2000 habitants) | 143 (30,4) | 44 (38,3) | 23 (39,7) | |
| Semi-rurale (2000 à 9999 habitants) | 137 (29,1) | 32 (27,8) | 15 (25,9) | |
| Urbaine (> 9999 habitants) | 191 (40,6) | 39 (33,9) | 20 (34,5) | |
| Filière gériatrique, n (%) | | | | 0,84 |
| Non | 304 (64,5) | 77 (67,0) | 39 (67,2) | |
| Oui | 167 (35,4) | 38 (33,0) | 19 (32,8) | |
| Présence d'une unité protégée, n (%) | | | | 0,17 |
| Non | 298 (63,3) | 65 (56,5) | 41 (70,7) | |
| Oui | 173 (36,7) | 50 (43,5) | 17 (29,3) | |
| Présence d'une pharmacie à usage intérieur, n (%) | | | | 0,22 |
| Non | 378 (80,2) | 93 (80,9) | 41 (70,7) | |
| Oui | 93 (19,7) | 22 (19,1) | 17 (29,3) | |
| Présence d'un dossier de soins informatisé, n (%) | | | | 0,04 |
| Non | 95 (20,2) | 14 (12,2) | 16 (27,6) | |
| Oui | 376 (79,8) | 101 (87,8) | 42 (72,4) | |
| Existence d'une liste connue et/ou utilisée de médicaments à l'attention des médecins généralistes, n (%) | | | | 0,24 |
| Non | 328 (69,6) | 88 (76,5) | 38 (65,5) | |
| Oui | 143 (30,4) | 27 (23,5) | 20 (34,4) | |
| Nombre de médecins généralistes pour 100 lits, m [écart-type] | 18,7 [11,7] | 16,4 [9,4] | 16,6 [10,9] | 0,08 |
| Existence d'une formation spécifique du médecin coordonnateur, n (%) | | | | 0,51 |
| Capacité de gériatrie | 309 (65,6) | 72 (62,6) | 43 (74,1) | |
| DU de médecin coordonnateur ou autre formation | 121 (25,7) | 35 (30,4) | 11 (19,0) | |
| Aucune | 41 (8,7) | 8 (7,0) | 4 (6,9) | |
| Accès à un avis et/ou à une hospitalisation gériatrique, n (%) | | | | 0,59 |
| Jamais ou difficilement | 63 (13,4) | 12 (10,4) | 9 (15,5) | |
| Très facilement ou facilement | 408 (86,6) | 103 (89,6) | 49 (84,5) | |
| Accès à un avis et/ou à une hospitalisation psychiatrique, n (%) | | | | 0,82 |
| Jamais ou difficilement | 189 (40,1) | 49 (42,6) | 22 (37,9) | |
| Très facilement ou facilement | 282 (59,9) | 66 (57,4) | 36 (62,1) | |

^a Comparaison entre fonction du nombre d'hospitalisations au cours du suivi.

Annexe 10. Etude sur l'association entre antipsychotiques et mortalité chez les résidents d'EHPAD atteints de la maladie de Parkinson

Dhao Thu T, Cool C, Laffon de Mazières C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Rascol O, Rolland Y, Sommet A. Mortality and antipsychotic drugs use in elderly patients with Parkinson's disease in nursing homes. J Am Med Dir Assoc. 2017; pii: S1525-8610(17)30237-2. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.04.014. Pubmed PMID : 28623157

Présentation de l'étude

Les troubles psychotiques sont l'une des complications non-motrices les plus fréquentes dans la maladie de Parkinson (MP), avec une prévalence de 40% à 60% des patients atteints (192). Cependant, les troubles psychotiques bénins (hallucinations visuelles légères) ne nécessitent pas de traitement médicamenteux contrairement aux troubles psychotiques graves (schizophrénie, démence, délire, psychose, l'agitation ou les troubles affectifs). Leur prise en charge consiste en la diminution de posologie des médicaments antiparkinsoniens ainsi qu'à l'ajout d'antipsychotique atypique. La clozapine était le seul médicament antipsychotique atypique indiqué dans la psychose des patients atteints de MP jusqu'en 2016 où la pimavansérine a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) pour traiter les hallucinations et délires des personnes atteintes de MP. Le niveau de preuve de l'efficacité des autres antipsychotiques est insuffisant (193,194). Cependant, les autres antipsychotiques (typiques ou conventionnels, et atypiques) sont également utilisés chez les sujets atteints de

MP. Plusieurs études récentes menées chez des sujets déments non parkinsoniens, exposés aux autres antipsychotiques (typiques et atypiques) ont mis en évidence une augmentation du taux de mortalité (195–198). Le même résultat a été observé chez les sujets âgés, particulièrement chez les résidents d'EHPAD (199–203). De plus, pour les patients atteints de MP, les troubles psychotiques mais aussi l'âge ou la démence sont des facteurs également associés au risque de prescription d'autres antipsychotiques chez les résidents d'EHPAD (204–206). Comme démontré dans une précédente étude sur les données à l'inclusion de l'étude IQUARE, les résidents âgés de 85 ans et plus sont particulièrement à risque de prescription inappropriée d'autres antipsychotiques (typiques ou atypiques) (207). En raison de la vulnérabilité des résidents d'EHPAD âgés et très âgés atteints de MP, il semblait important d'évaluer l'utilisation des médicaments antipsychotiques dans cette population. Or, très peu d'études ont exploré la sécurité des antipsychotiques chez les sujets âgés atteints de MP. Toutes ont montré une augmentation du risque de mortalité chez les patients (208–211). Cependant, aucune n'a recherché les facteurs associés à la mortalité des résidents d'EHPAD atteints de MP.

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'un Master 2 Recherche d'une étudiante Vietnamiennne (Trang Dhao Thu) que j'ai en partie encadrée. Nous avons utilisé les données d'une sous-population de patients parkinsoniens identifiés dans l'étude IQUARE.

Objectifs

L'objectif de cette étude était d'évaluer le taux de mortalité chez les résidents d'EHPAD âgés et très âgés (85 ans ou plus) atteints de maladie de Parkinson (MP), avec ou sans antipsychotiques.

Méthodes

Pour répondre à cet objectif, nous avons réalisé une étude transversale sur tous les résidents atteints de MP parmi les 6275 résidents ($n = 175$ EHPAD) inclus dans l'étude IQUARE. Les résidents atteints de MP ont été définis comme ceux ayant au moins une prescription d'antiparkinsonien à l'inclusion, défini selon la classification ATC par la classe N04B. Les médicaments considérés comme antiparkinsoniens étaient la levodopa, l'amantadine, l'apomorphine, la bromocriptine, la cabergoline, le piribédil, le pramipexole, le ropinirole, la rotigotine, la rasagiline, la selegiline, l'entacapone, et la tolcapone. Le critère de jugement principal était la mortalité toute cause entre l'inclusion dans l'étude IQUARE et le suivi à 18 mois. Tout médicament de la classe N05A selon la classification ATC a été considéré comme antipsychotique, sauf le lithium (N05AN). Des modèles de régression logistiques ont été utilisés pour étudier l'association entre les caractéristiques des résidents à l'inclusion et le taux de mortalité, ainsi qu'avec l'utilisation d'antipsychotiques à 18 mois de suivi.

Résultats

A l'inclusion, parmi les 452 résidents atteints de maladie de Parkinson, 72 (15,9%) ont reçu au moins un médicament antipsychotique. Les taux de mortalité à 18 mois chez les résidents ayant une maladie de Parkinson avec ou sans prescription de médicament antipsychotique étaient similaires (34,3% et 38,2% respectivement, $p=0,58$). Parmi les facteurs associés à la mortalité, nous avons observé une augmentation statistiquement significative du taux de mortalité chez les résidents très âgés (85 ans ou plus) (Odds Ratio : OR = 2,0 ; Intervalle de confiance à 95% (IC 95 %) [1,3-3,1]) ou chez ceux atteints d'une maladie pulmonaire chronique (OR = 3,6 ; IC 95% [1,5-8,5]). Parmi les résidents âgés de 85 ans ou plus, nous avons également constaté une augmentation statistiquement significative du taux de mortalité

chez les sujets ayant une hypertension artérielle (OR = 2,8 ; IC 95% [1,3-5,8]). De plus, une augmentation statistiquement significative de la prescription de médicaments antipsychotiques a été retrouvée chez les résidents ayant tenté de fuguer (OR = 3,8 ; IC 95% [1,4-10,7]) et chez ceux atteints de maladies psychiatriques sévères (excluant la dépression) (OR = 7,5 ; IC 95% [4,1-13,6]).

Discussion

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre l'utilisation de médicaments antipsychotiques et la mortalité chez les résidents d'EHPAD âgés atteints de MP. Seul l'âge (OR = 1,97 ; IC 95% [1,25 - 3,11]), la présence de maladie pulmonaire chronique (OR = 3,57 ; IC 95% [1,50-8,52]) et d'hypertension artérielle (OR = 2,75 ; IC 95% [1,31-5,75]) étaient significativement associés à la mortalité chez les résidents atteints de MP.

Nos principaux résultats étaient en accord avec une précédente étude (230 patients atteints de MP suivis de 1993 à 2005) ayant montré un impact non significatif de l'utilisation d'autres antipsychotiques (conventionnels et atypiques) sur la mortalité (212). Cependant, nos résultats diffèrent de ceux de deux études antérieures. La première, une étude cas-témoins nichée réalisée en 2012, a rapporté un risque plus élevé de décès chez les patients parkinsoniens de 70 ans ou plus exposés aux médicaments antipsychotiques, par rapport aux non exposés (208). Une approche « nouvel utilisateur » avait été utilisée pour examiner le risque de décès dans les 30 jours tandis que les participants de notre étude n'étaient pas des utilisateurs incidents d'antipsychotiques. Nous pouvons ainsi supposer que les antipsychotiques n'ont pas d'impact sur la mortalité à long terme, mais pourraient augmenter la mortalité à court terme chez les patients atteints de MP. D'autres études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse. La deuxième, une étude réalisée en 2015 incluant 459

patients atteints de MP, a mis en évidence une augmentation significative du taux de mortalité chez les utilisateurs d'antipsychotiques (210). Cependant, les sujets étaient plus jeunes (entre 30 et 80 ans) que dans notre étude (69,9% avaient 85 ans ou plus) et certains avaient reçu de la pimavansérine (nouvel antipsychotique approuvé par la FDA dans la MP) en plus des antipsychotiques. Les résidents d'EHPAD étant une population âgée fragile, ils bénéficient souvent d'un suivi médical accru, pouvant expliquer l'absence d'augmentation significative de la mortalité chez les patients exposés aux antipsychotiques par rapport aux non exposés. De plus, les antipsychotiques ayant un risque connu d'effets indésirables dans cette population, il y a généralement une certaine prudence quant à l'utilisation de cette classe médicamenteuse, et une possible utilisation d'autres classes médicamenteuses comme les benzodiazépines ou les antidépresseurs en cas de troubles du comportement.

Nos travaux n'ont révélé aucune différence significative dans le taux de mortalité entre les deux générations d'antipsychotiques (typiques ou conventionnels et non conventionnels ou atypiques). Cependant, trois précédentes études ont montré que les antipsychotiques typiques sont associés à un risque de décès plus élevé que les antipsychotiques atypiques (213–215). Deux raisons peuvent expliquer les différences obtenues dans nos résultats. Premièrement, notre étude comprenait moins de patients : 72 résidents exposés aux antipsychotiques alors qu'il y avait plus de 10 000 participants dans les études précédentes. Deuxièmement, notre population n'était pas seulement constituée des personnes âgées, mais de personnes âgées atteintes de MP vivant dans des EHPAD, donc plus vulnérables. Cela peut expliquer un taux de mortalité similaire et plus élevé quelle que soit la génération d'antipsychotique utilisée. De plus amples études avec un nombre supérieur de participants sont nécessaires pour examiner

les différences dans le taux de mortalité entre les 2 générations d'antipsychotiques chez les patients âgés atteints de MP.

En raison de la vulnérabilité des résidents d'EHPAD âgés et très âgés atteints de MP, il semblait important d'évaluer l'utilisation des médicaments antipsychotiques dans cette population. Or, très peu d'études ont étudié la sécurité de ces médicaments chez les sujets âgés atteints de MP. Toutes ont montré une augmentation du risque de mortalité chez les patients (208–211), mais aucune n'a recherché les facteurs associés à la mortalité des résidents d'EHPAD atteints de MP. Notre étude était donc l'une des premières à explorer l'utilisation des médicaments antipsychotiques chez les résidents âgés et très âgés d'EHPAD atteints de MP.

Pour nos travaux sur l'association entre antipsychotiques et mortalité chez les parkinsoniens, la limite principale est liée à la taille limitée de notre échantillon ($n=72$ patients parkinsoniens ayant au moins un antipsychotique prescrit). Avec cet effectif, en considérant un risque alpha de 5 % et un risque beta de 80 %, seule une différence de 13 % dans le taux de mortalité aurait pu être mise en évidence. Par conséquent, l'absence d'association significative retrouvée entre antipsychotiques et mortalité chez les résidents parkinsoniens a pu résulter d'une faible puissance de l'étude. De plus, nous n'avions pas d'information sur la sévérité de la MP étant donné que l'étude IQUARE n'était pas dédiée à étudier spécifiquement les parkinsoniens. Enfin, nous n'avions que des informations sur les résidents à l'inclusion et à 18 mois de suivi. Nous ne pouvions donc pas étudier les fluctuations de prescription d'antipsychotiques chez les résidents entre l'inclusion dans IQUARE et les 18 mois de suivi. Pour évaluer le risque de biais engendré par la possible fluctuation de prescription de ces médicaments, nous avons comparé l'exposition aux

antipsychotiques des résidents parkinsoniens inclus et toujours présents à 18 mois de suivi. Parmi les 44 résidents ayant une prescription d'antipsychotiques à l'inclusion et toujours présents à 18 mois de suivi, seulement 7 (15,9 %) n'avaient plus d'antipsychotiques prescrits à 18 mois et aucun switch d'antipsychotique conventionnel par un atypique (ou vice versa) n'a été effectué. Le nombre de résidents ayant peut-être arrêté leur traitement antipsychotique juste avant l'inclusion dans l'étude et ayant ainsi été classé à tort comme non exposé aux antipsychotiques devrait être très faible. Parmi les 218 résidents sans antipsychotique à l'inclusion, seulement 15 (6,9 %) avaient un antipsychotique prescrit à 18 mois de suivi. Pour ces raisons, même si un biais de sélection a pu se produire, notre conclusion ne devrait pas être significativement modifiée. Ne tenir compte que des résidents ayant une nouvelle prescription d'antipsychotique sans modification ni interruption pendant la durée de l'étude pourrait limiter ce biais de classement, mais réduirait la puissance de l'étude et ne serait représentatif que d'une sous-population des résidents parkinsoniens sous antipsychotiques.

Conclusion

Dans cette étude étudiant les facteurs associés à la mortalité des résidents d'EHPAD âgés et très âgés ayant une MP, aucune association significative n'a été observée avec l'utilisation d'antipsychotiques. Cependant, notre étude suggère que l'âge (85 ans ou plus) ou l'existence d'une maladie pulmonaire chronique pourraient être associés à la mortalité des résidents parkinsoniens, de même que l'hypertension artérielle chez les résidents très âgés (85 ans ou plus). Comme pour l'étude sur l'association entre PPI et mortalité, le taux de décès était très important, et l'âge et les comorbidités des résidents étaient les facteurs les plus contributifs.

Notre étude était l'une des premières à explorer l'utilisation des médicaments antipsychotiques chez les résidents âgés et très âgés d'EHPAD atteints de MP et apporte de nouvelles données sur le sujet bien qu'une analyse sur un plus grand échantillon apporterait une meilleure puissance à nos résultats.

Publication

ARTICLE IN PRESS

JAMDA xxx (2017) 1–6



JAMDA

journal homepage: www.jamda.com

Original Study

Mortality and Antipsychotic Drug Use in Elderly Patients With Parkinson Disease in Nursing Homes

Dao Thu Trang PharmD^a, Charlène Cool PharmD^b, Clarisse Laffon de Mazieres MD^c,
 Maryse Lapeyre-Mestre MD, PhD^d, Jean-Louis Montastruc MD, PhD^d,
 Olivier Rascol MD, PhD^d, Yves Rolland MD, PhD^b, Agnès Sommet MD, PhD^{d,*}

^a Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, UMR Inserm 1027, CHU de Toulouse, France

^b Pôle Pharmacie, UMR Inserm 1027, CHU de Toulouse, France

^c Service de Gériatrie, CHU de Toulouse, UMR Inserm 1027, France

^d Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, CIC 1436, CHU de Toulouse, Inserm 1027, France

A B S T R A C T

Keywords:
 Parkinson disease
 antipsychotics
 mortality
 nursing home
 elderly

Objectives: To evaluate mortality rate in elderly and very elderly (≥ 85 years) residents with Parkinson disease (PD) in nursing homes (NHs) with and without antipsychotic drugs.

Design: Cross-sectional study.

Participants: All residents with PD from the 6275 NH residents participating in the Impact d'une démarche QUALité sur l'évolution des pratiques et le déclin fonctionnel des Résidents en Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (IQUARE) study.

Setting: A total of 175 NHs in Midi-Pyrénées region, South-Western France.

Exposure: Patients with PD taking antipsychotic drugs.

Outcome Measurements: All-cause mortality between baseline and 18 months.

Statistical Methods: Logistic regression was used to explore baseline characteristics associated with mortality rate and with antipsychotic use at 18 months.

Results: At baseline, among 452 residents with PD, 72 (15.9%) received at least 1 antipsychotic drug. Mortality rates at 18 months in residents with PD with and without antipsychotic use were similar (34.3% and 38.2%, respectively, $P = .58$). Among factors associated with mortality, a statistically significant increase in mortality rate was found in very old residents (≥ 85 years of age) [odds ratio (OR) 2.0; 95% confidence interval (CI) 1.3–3.1] or in those with chronic pulmonary disease (OR 3.6; 95% CI 1.5–8.5). Among residents ≥ 85 years of age, we also found a statistically significant increase in mortality rate in individuals with arterial hypertension (OR 2.8; 95% CI 1.3–5.8). Moreover, a statistically significant increase in prescription of antipsychotic drugs was found in residents who tried to elope (OR 3.8; 95% CI 1.4–10.7) and in those with severe psychiatric diseases (excluding depression) (OR 7.5; 95% CI 4.1–13.6). **Conclusions:** In this study investigating factors associated with mortality in old and very old residents with PD in NHs, no significant association was observed with the use of antipsychotics. However, our study suggests that age (≥ 85 years) or chronic pulmonary disease could be associated with mortality among patients with PD, as well as arterial hypertension in very old patients (≥ 85 years of age).

© 2017 AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine.

The Impact d'une démarche QUALité sur l'évolution des pratiques et le déclin fonctionnel des Résidents en EHPAD (IQUARE) study was funded by the Regional Agency of Health from Midi-Pyrénées region (Agence Régionale de Santé). Dao Thu Trang received a grant from the Fondation Pierre Fabre and from the French Embassy in Vietnam for her research training stay in the UMR 1027 INSERM-University of Toulouse, where this work was carried out. The Fondation Pierre Fabre had no role in the subject, design, analysis, interpretation, or manuscript drafting for this work.

Dao Thu Trang, Charlène Cool, Clarisse Laffon de Mazieres, Maryse Lapeyre-Mestre, Jean-Louis Montastruc, Yves Rolland, and Agnès Sommet declare no

conflicts of interest. Olivier Rascol is a consultant for Abbott, Addex, BIAL, Boehringer Ingelheim, Impax Pharmaceuticals, Lundbeck, Merck, Movement Disorders Society, Novartis, Oxford Biomedica, Teva, Schering-Plough, UCB, and XenoPort and serves on scientific advisory board for Abbott, Addex, Boehringer Ingelheim, Impax Pharmaceuticals, Lundbeck, Merck, Merz, Novartis, Oxford Biomedica, Teva, Schering-Plough, UCB, and XenoPort.

* Address correspondence to Agnès Sommet, MD, PhD, Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31000 France.

E-mail address: agnes.sommet@univ-tlse3.fr (A. Sommet).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2017.04.014>

1525-8610/© 2017 AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine.

ARTICLE IN PRESS

2

D. Thu Trang et al. / JAMDA xxx (2017) 1–6

Psychotic disorders are one of the most common nonmotor complications in Parkinson disease (PD), with a prevalence of 40%–60% patients affected.¹ Benign psychotic disorders, such as slight visual hallucinations, do not require drug therapy in contrast to serious ones, such as schizophrenia, dementia, delirium, psychosis, agitation, or affective disorders. Management of these disorders usually includes reduction of antiparkinsonian drugs and addition of atypical antipsychotics (AAPs).² Clozapine was the only medication approved for the treatment of psychosis in patients with PD until April 2016 when pimavanserin was first approved by the US Food and Drug Administration to treat hallucinations and delusions in people with PD. For other antipsychotics, there is insufficient evidence to make adequate conclusions on their efficacy.^{3,4} Nevertheless, other antipsychotics (APs) at risk of worsening parkinsonism [conventional antipsychotics (CAPs) and AAP] are also used in this population.

Several studies performed in nonparkinsonian patients with dementia and exposed to CAP/AAPs showed an increased mortality rate.^{5–8} This association was also found for elderly adults, particularly for residents in NHs.^{9–13} A recent systematic review concluded to an increase in the risk of death for the use of CAP/AAPs vs nonuse in residents with dementia.¹⁴

For patients with PD, psychotic disorders but also age or dementia are additional factors associated with prescriptions of CAP/AAPs in NHs.^{15–17} Residents aged 85 years or older in NHs are particularly at risk of inappropriate prescriptions of CAP/AAPs.¹⁸ Because of the vulnerability of elderly and very elderly residents with PD, it is important to assess the safety of the use of APs in this population.

As far as we know, only 4 studies investigated the safety of APs in elderly patients with PD. A nested case-control study in patients with PD aged 70 years or over has shown a double risk of death after a new AAP prescription [odds ratio (OR) 2.0; 95% confidence interval (CI) 1.4–2.7].¹⁹ Another study also suggested that psychosis in patients with PD requiring APs is frequently associated with death and nursing home placement.²⁰ A recent open-label study of people with PD psychosis found a significant increase in the mortality rate for participants with AAPs (relative risk 4.2; 95% CI 2.1–8.0).²¹ This result is in accordance with the latest study in which risk of death was increased by more than double with the use of CAP/AAPs (HR 2.4, 95% CI 2.1–2.7).²² However, none of these studies investigated factors associated with mortality in elderly residents with PD in NHs, which is crucial for this fragile population.

Previous evidence allows us to address the crucial question of potential association between AP use and mortality among elderly patients with PD. The aim of our study was to compare mortality rate in elderly (and very elderly) patients with PD living in NHs according to their exposure to APs. Factors associated with the use of APs were also investigated.

Methods

Design

Data from the IQUARE study (Impact d'une démarche QUALité sur Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes [l'évolution des pratiques et le déclin fonctionnel des Résidents en EHPAD]) were collected at baseline (T0) and after an 18-month interval (T18). IQUARE is a nonrandomized controlled multicentric trial of education and professional support for NH staff. All NHs from the Midi-Pyrénées area in France (423 NHs for 2,926,592 inhabitants) were invited to participate in the study in March 2011. One hundred seventy-five NHs were finally enrolled, and data were recorded for 6275 residents. The IQUARE protocol has been fully described elsewhere.^{23,24} It followed the principles of the Declaration of Helsinki and complied with ethical standards. The study protocol was approved by the ethics committee of Toulouse University Hospital and the

Consultative Committee for the Treatment of Research Information on Health (CNIL 07-438).

Participants

Residents with PD were defined as in a previous analysis conducted in the IQUARE study¹⁸; all residents with at least 1 prescription of antiparkinsonian drug defined by the anatomic therapeutic chemical class N04B at baseline. Drugs considered as antiparkinsonian drugs were levodopa, amantadine, apomorphine, bromocriptine, cabergoline, priribedil, pramipexole, ropinirole, rotigotine, rasagiline, selegiline, entacapone, and tolcapone.

Data Collection

Information about residents' characteristics and prescriptions was recorded by the coordinating physician or the coordinating nurse of each NH through direct completion of questionnaires on-line on a website developed specifically for the study. In addition, the coordinating physician sent to the research team all drug prescriptions for each resident participating in the study.

Outcomes

The main outcome was mortality rate (whatever the cause), defined by number of deaths that occurred during the IQUARE study period reported to the number of residents enrolled at baseline. Deaths were systematically registered by the coordinating physician and sent to the research team at the end of the study period (18 months). Secondary outcomes included residents' characteristics associated with mortality and with AP prescriptions. All drugs of anatomic therapeutic chemical class N05A were considered as APs except N05AN (Lithium).

Residents' Characteristics

Information on residents' characteristics were recorded using medical charts. They contained age (<85 or ≥85 years), sex, time living in a NH, body mass index, dementia, and behavioral disturbances (wandering, attempts at elopement, aggressive, severe psychiatric disease excepted depression defined as a regular follow-up by a psychiatrist or by repeated hospitalizations in a psychiatric unit). They contained comorbidities: myocardial infarction, peripheral vascular disease, congestive heart failure, arterial hypertension, diabetes, stroke, chronic pulmonary disease, peptic ulcer, hepatic disease, cancer, moderate or severe kidney disease, and epilepsy. Comorbidities were categorized as 0, 1, and ≥2 comorbidities according to the comorbidity Charlson score.²⁵ Disability was assessed using the Katz activities of daily living (ADLs) and was studied as a categorical variable: (0–2), (2.5–4), and (4.5–6). This scale includes 6 activities: bathing, dressing, toileting, transferring, continence, and feeding. Each activity was scored from 0 to 1: 0 for totally dependent patient, 0.5 for partly dependent patient, and 1 for independent patient.²⁶

Statistical Analysis

The mortality rate was compared for residents with at least 1 antiparkinsonian prescription at baseline between those who had been exposed to AP and those who had not. For quantitative variables, we used the Student test under 2 application conditions: normal distribution and equality of variances. If at least 1 of these 2 application conditions was unmet, we transformed the quantitative variables into categorical variables. For categorical variables, we used χ^2 test (if expected values > 5) or Fisher exact test (if expected values ≤ 5).

ARTICLE IN PRESS

D. Thu Trang et al. / JAMDA xxx (2017) 1–6

3

We used a logistic regression model with a backward selection of variables for the multivariate analysis. After selecting variables based on their clinical and scientific relevance to research question, variables with *P* value of $< .25$ in the bivariate analysis were included in the multivariate model (age, sex, and time living in a NH were always included to control potential confounding effects). Variables with missing data $>30\%$ of all observations were excluded. Analyses were performed using Stata v 11.0 (StataCorp, College Station Texas).

Results

Residents' Characteristics With PD

A total of 452 (7.2% of the 6275 residents initially enrolled in the IQUARE study) residents with PD were identified at baseline.

Median age of patients with PD was 86 years (percentiles p25–p75% 81–89) with mainly women (68.6%). Almost one-half ($n = 207$, 46.1%) had been living in a nursing home for less than 3 years and only 18.5% for over 7 years. Levodopa was the most frequently antiparkinsonian drug (88.4%), in combination with entacapone for 9.9% of them. Dopamine agonists were used for 5.6% of residents with PD.

Depression and dementia were the most common morbidities, present in almost one-half of the residents ($n = 196$, 43.4% and $n = 195$, 43.1%, respectively). Behavioral disturbances included aggressiveness ($n = 70$, 15.5%), severe psychiatric diseases excluding depression ($n = 68$, 15.0%), vagrancy ($n = 48$, 10.6%), and attempt at elopement ($n = 21$, 4.7%). Pain was present in 23.2% of residents ($n = 105$). Among our study population, 42.3% ($n = 191$) had a previous history of fracture, 49.8% ($n = 225$) had fallen at least once in the last 12 months, and 8.6% ($n = 39$) had fallen in the week before data collection. With regards to disability, 67.0% ($n = 303$) had an ADL score between 0 and 2.5, and only 12.6% ($n = 57$) had an ADL score between 4.5 and 6. Comorbidities were highly prevalent in this population. Arterial hypertension was the most prevalent disease, being present in almost one-half of the residents ($n = 211$, 46.7%). Table 1 shows the

main characteristics at baseline of the sample of residents with PD and of the total population of IQUARE (including PD residents).

Exposure of Residents With PD to Antipsychotics

Seventy-two residents with PD (15.9%) had at least 1 prescription of AP. The flow chart is displayed in Figure 1.

Characteristics of residents with PD at baseline depending on whether they had been exposed to APs or not are presented in Table 1. Residents exposed to APs had been living in a NH for longer than those not exposed. Almost one-third of exposed residents with PD had been living in a nursing home for over 7 years, whereas only 16.4% of nonexposed residents had. Dementia and behavioral disturbances were more prevalent in exposed residents. We found a statistically significant increase in prescription of AP in residents who tried to elope (OR 3.81; 95% CI 1.35–10.69) and in those with severe psychiatric diseases (OR 7.49; 95% CI 4.13–13.60). Regarding other comorbidities, there was no statistically significant difference between residents who had been exposed to AP and those who had not.

The concomitant use of AP and antiparkinsonians at baseline included 12 different APs: 7 conventional and 5 atypical. AAPs were used more frequently than conventional APs (66.7% of residents with atypical AP). The 2 most frequent APs were risperidone (27.8%, $n = 20$) and clozapine (23.6%, $n = 17$). Except for 1 combination of risperidone plus levomepromazine, there was no other association of APs. The use of APs and antiparkinsonian drugs is displayed in Table 2.

We did not find any statistical difference in the mortality rate depending on AP exposure: 34.3% ($n = 23$) among exposed residents with PD and 38.2% ($n = 135$) among nonexposed ones (OR 0.89; CI 95% 0.49–1.45). The mortality rate was 35.4% in residents exposed to atypical APs and 25.0% in those exposed to conventional APs, without any statistically significant difference (OR 1.65; CI 95% 0.55–4.94). Comparison of characteristics of patients with PD still living and dead after 18 months is shown in Table 3. Baseline characteristics associated to death were age, underweight, aggressiveness, disability, chronic pulmonary disease, or cancer.

Table 1
Characteristics at Baseline of the Total Population and of Patients With PD Nonexposed and Exposed to Antipsychotics

| Residents' Characteristics | Overall (N = 6275) n (%) | Patients with PD (n = 452) n (%) | Patients with PD Nonexposed to Antipsychotics (n = 380) | Patients with PD Exposed to Antipsychotics (n = 72) | P Value* |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|--|----------|
| Median age, [p25%–p75%] | 87 [82–91] | 86 [81–89] | 86 [81–89] | 85 [81–90] | .622 |
| <85 y | 2138 (34.1) | 189 (41.8) | 157 (41.3) | 32 (44.4) | |
| ≥85 y | 4130 (65.9) | 263 (58.2) | 223 (58.7) | 40 (55.6) | |
| Sex | | | | | .864 |
| Female | 4622 (73.7) | 310 (68.6) | 260 (68.4) | 50 (69.4) | |
| Time living in a nursing home | | | | | .030 |
| ≤3 y | 2910 (46.4) | 207 (46.1) | 180 (47.6) | 27 (38.0) | |
| 3–7 y | 2067 (33.0) | 159 (35.4) | 136 (36.0) | 23 (32.4) | |
| ≥7 y | 1277 (20.4) | 83 (18.5) | 62 (16.4) | 21 (29.6) | |
| Dementia | 2688 (42.8) | 195 (43.1) | 156 (41.0) | 39 (54.2) | .039 |
| Wandering | 856 (13.6) | 48 (10.6) | 35 (9.2) | 13 (18.1) | .026 |
| Tried to elope | 410 (6.5) | 21 (4.7) | 14 (3.7) | 7 (9.7) | .059 |
| Aggressiveness | 1303 (20.8) | 70 (15.5) | 53 (14.0) | 17 (23.6) | .024 |
| Severe psychiatric disease | 1107 (17.6) | 68 (15.0) | 36 (9.5) | 32 (44.4) | <.001 |
| Depression | 2148 (34.2) | 196 (43.4) | 158 (41.6) | 38 (52.8) | .062 |
| History of fracture | 2392 (38.1) | 191 (42.3) | 156 (41.0) | 35 (48.6) | .216 |
| Hypertension | 3327 (53.0) | 211 (46.7) | 172 (45.3) | 39 (54.2) | .165 |
| Diabetes | 992 (15.8) | 62 (13.7) | 47 (12.4) | 15 (20.8) | .056 |
| ADL | | | | | .179 |
| 0–2.5 | 3069 (48.9) | 303 (67.0) | 248 (65.3) | 55 (76.4) | |
| 2.5–4 | 1498 (23.9) | 92 (20.4) | 82 (21.6) | 10 (13.9) | |
| 4.5–6 | 1708 (27.2) | 57 (12.6) | 50 (13.2) | 7 (9.7) | |
| Charlson comorbidity index | | | | | .237 |
| 0 | 1049 (16.7) | 99 (21.9) | 87 (23.0) | 12 (16.7) | |
| 1 | 1885 (30.0) | 142 (31.4) | 122 (32.1) | 20 (27.8) | |
| ≥2 | 3341 (53.2) | 211 (46.7) | 171 (45.0) | 40 (55.6) | |

*Comparison between patients with PD exposed and nonexposed to antipsychotics.

ARTICLE IN PRESS

4

D. Thu Trang et al. / JAMDA xxx (2017) 1–6

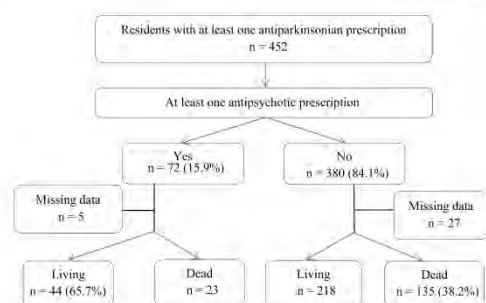


Fig. 1. Flow chart displaying survival data.

Multivariate Analysis

Results of logistic regression model seeking residents' characteristics associated with mortality among residents with PD are presented in Table 4. We failed to find any association between AP exposure and mortality. However, we found a statistically significant increase in mortality rate in residents aged 85 years or more (OR 1.97; 95% CI 1.25–3.11), and in residents with chronic pulmonary disease (OR 3.57; 95% CI 1.50–8.52). Among residents ≥ 85 years of age, we found a statistically significant increase in mortality rate in those also suffering from arterial hypertension (OR 2.75; 95% CI 1.31–5.75).

Discussion

In this study, we were unable to find any association between AP use and mortality among elderly patients with PD. This result contradicted our initial prediction that there might be a link between AP use and mortality in patients with PD. Only age, chronic pulmonary disease, and arterial hypertension were significantly associated with mortality in patients with PD.

The present study has some mandatory limitations. The main limitation is the limited sample size; a difference of 13% in the mortality rate can be detected with our sample size, given an alpha of 0.05 and a

Table 3
Characteristics at Baseline of Residents With PD Still Alive and Dead After 18-Month Interval

| | Residents with PD | | P |
|--|-----------------------|------------------------|--------|
| | Dead n = 158 n (%) | Alive n = 262 n (%) | |
| Median age (y), percentiles [p25%–p75%] | 87 [83–90] | 85 [80–88] | .004* |
| <85 | 53 (33.5) | 125 (47.7) | |
| ≥ 85 | 105 (66.5) | 137 (52.3) | |
| Sex | | | .144* |
| Female | 102 (64.6) | 187 (71.4) | |
| Body mass index | | | .002* |
| Underweight | 20 (20.6) | 14 (7.9) | |
| Normal range | 51 (52.6) | 82 (46.3) | |
| Overweight | 16 (16.5) | 55 (31.1) | |
| Obese | 10 (10.3) | 26 (14.7) | |
| Time living in a nursing home (y) | | | .169* |
| <3 | 65 (41.4) | 126 (48.5) | |
| (3.7) | 65 (41.4) | 84 (32.3) | |
| ≥ 7 | 27 (17.2) | 50 (19.2) | |
| At least 1e antipsychotic prescription | 23 (14.6) | 44 (16.8) | .544* |
| Wandering | 13 (8.2) | 33 (12.6) | .165* |
| Aggressiveness | 30 (19.0) | 31 (11.8) | .049* |
| Depression | 61 (38.6) | 121 (46.2) | .143* |
| History of fracture | 75 (47.5) | 103 (39.3) | .062* |
| Hypertension | 63 (39.9) | 137 (52.3) | .014* |
| Chronic pulmonary disease | 17 (10.8) | 14 (5.3) | .040* |
| Cancer | 25 (15.8) | 24 (9.2) | .039* |
| ADL | | | <.001* |
| 0–2.5 | 130 (82.3) | 152 (58.0) | |
| 2.5–4 | 22 (13.9) | 63 (24.0) | |
| 4.5–6 | 6 (3.8) | 47 (17.9) | |
| Charlson comorbidity score | | | .123* |
| 0 | 25 (15.8) | 62 (23.7) | |
| 1 | 57 (36.1) | 78 (29.8) | |
| ≥ 2 | 76 (48.1) | 122 (46.6) | |

* χ^2 test.

beta of 80%. Therefore, our result can result from a low power. Second, we had no information on PD severity as Unified Parkinson's Disease Rating Scale score, because the IQUARE study was not dedicated to investigate specifically patients with PD. Third, we had only patients' information at baseline (T0) and after 18 months (T18). We could not study the fluctuation of AP prescriptions before T0 and between T0 and T18. To assess the risk of bias caused by the possible fluctuation of AP use, we tried to compare AP use status at T0 and T18 of residents who were still living at T18. Among 44 residents with AP prescription at T0 after a long period of time (18 months), only 7 (15.9%) discontinued AP treatment and there was no switch from conventional to atypical AP (or vice versa). The number of residents who may have stopped their APs just before T0 and so were misclassified in the nonexposed group to AP should be small. Among 218 residents without AP at T0, only 15 (6.9%) were having AP at T18. For these reasons, even if a selection bias occurs, our conclusion should not be widely modified. Taking into account only residents with new AP prescriptions and without change during the study could limit this classification bias but also decrease the power of our study, and this would only represent a subpopulation. However, our study is one of the first investigating APs use in old and very old residents of NH.

Our main result is in accordance with a previous long-term study involving 230 patients with PD followed prospectively from 1993 to 2005, which also reported no significant impact of CAP/AAP drugs on mortality.²⁷ However, our result differs from the result of 2 previous studies. First, a nested case-control study in 2012 reported a higher risk of death among patients with PD ≥ 70 years of age exposed to AP, compared to those unexposed.¹⁹ An incident-user approach was used to examine the risk of death within 30 days while the participants in our study were not incident users of AP. Therefore, we can suspect that

Table 2
Use of Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs

| | Overall n = 72, n (%) |
|--------------------------|--------------------------|
| Antipsychotics | |
| Risperidone* | 20 (27.8) |
| Clozapine* | 17 (23.6) |
| Haloperidol | 7 (9.7) |
| Tiapride* | 6 (8.3) |
| Loxapine | 5 (6.9) |
| Pipamperone | 4 (5.6) |
| Cyamemazine | 4 (5.6) |
| Olanzapine* | 3 (4.2) |
| Levomopromazine | 2 (2.8) |
| Amisulpride* | 2 (2.8) |
| Pimozide | 1 (1.4) |
| Chlorpromazine | 1 (1.4) |
| Antiparkinson | |
| Levodopa | 57 (79.2) |
| Piribedil | 6 (8.3) |
| Rasagiline | 1 (1.4) |
| Levodopa and entacapone | 6 (8.3) |
| Levodopa and apomorphine | 1 (1.4) |
| Levodopa and piribedil | 1 (1.4) |

*AAPs.

ARTICLE IN PRESS

D. Thu Trang et al. / JAMDA xxx (2017) 1–6

5

Table 4
Logistic Regression Model of Residents' Characteristics Associated With Mortality Among Residents With PD

| Variables | Multivariate Analysis | | |
|---------------------------|-----------------------|-----------|-------|
| | OR | 95% CI | p |
| Age (y) | | | |
| <85 | 1 | | |
| ≥85 | 1.97 | 1.25–3.11 | .003 |
| Sex | | | |
| Female | 1 | | |
| Male | 1.62 | 0.99–2.63 | .052 |
| Hypertension | | | |
| No | 1 | | |
| Yes | 0.53 | 0.34–0.83 | .005 |
| History of fracture | | | |
| No | 1 | | |
| Yes | 1.11 | 0.99–1.24 | .071 |
| Chronic pulmonary disease | | | |
| No | 1 | | |
| Yes | 3.57 | 1.50–8.52 | .004 |
| Cancer | | | |
| No | 1 | | |
| Yes | 1.82 | 0.91–3.63 | .089 |
| ADL | | | |
| 0–2.5 | 1 | | |
| 2.5–4 | 0.36 | 0.20–0.65 | .001 |
| 4.5–6 | 0.11 | 0.04–0.28 | <.001 |
| Interaction | | | |
| Age and hypertension | 2.75 | 1.31–5.75 | .007 |

Following factors were included in the model: age, sex, antipsychotic prescription, wandering, aggressiveness, hypertension, history of fracture, chronic pulmonary disease, cancer, ADL, and interaction of age and hypertension.

APs have no impact on long-term mortality but might increase short-term mortality in patients with PD. More studies are needed to confirm this suspicion. Second, another study in 2015 including 459 people with PD psychosis reported significant increase in the mortality rate with the use of AAPs.²¹ However, participants were younger (between 30 and 80 years) than our study population (65.9% of our population in NH was 85 years or older). Moreover, some of them received pimavanserin (a newly officially approved AP in PD) in addition to concurrent APs. Another explanation for the absence of increase in mortality according to AP exposure could be a potential beneficial effect of NH in this fragile population. Elderly PD residents could have a better medical follow-up when exposed to APs. As adverse drug reactions of APs are well known, other psychotropic drugs such as benzodiazepines or antidepressants could also be used in case of behavioral disorders. The risk of mortality between patients with PD exposed to APs could be similar as those unexposed to APs because of a more frequent use of other psychotropic drugs.

AP drugs act mainly through dopamine D2 receptors blockade, which may worsen motor problems. The mechanism for an increased mortality is not so clear. In a report from the Food Drug Administration in 2005, cardiac events and infections (mainly pneumonia) were the most frequent reasons of death in elderly patients with behavioral disorders exposed to AP drugs.²⁸ Atropinic properties, prolongation of QT interval, and extrapyramidal syndromes (associated with deglutition disorders) could also explain an increase in mortality because of AP drug use. More recent studies reported an increased risk of all-cause mortality and cardiac mortality.^{29,30}

We considered all residents with an antiparkinsonian prescription as patients with PD. The prevalence of PD in our population (175 NH from the Midi-Pyrénées region) was 7.2% without difference because of sex. The prevalence of PD among elderly people found in our study was slightly higher than the generally estimated prevalence in industrialized countries (about 1% in people over 60 years of age).³¹ This difference can be explained because PD is clearly associated with age and our population was older: 65.9% of our population in NHs was ≥85 years of age.

A statistically significant increase in mortality rate was found in very elderly residents (≥85 years of age) (OR 2.0) and in residents with chronic pulmonary disease (OR 3.6). Among residents ≥85 years of age, we also found a statistically significant increase in mortality rate in case of arterial hypertension. This finding suggests that higher age and chronic pulmonary disease could be a risk factor for death among elderly patients with PD, as well as arterial hypertension in very elderly patients with PD (≥85 years of age). A previous long-term prospective study demonstrated that higher age, motor severity, dementia, and psychotic symptoms independently increase mortality of PD patients.²⁷ In another follow-up study of 4.3 years, older age, male sex, cognitive impairment, higher postural instability, gait disorders, and the presence of psychotic symptoms were independent predictors of mortality in patients with PD.³² However, these 2 studies included PD at all ages while our population was only elderly patients living in NHs on a long-term basis. This could explain why we did not find the same associations.

In our population, patients with hypertension had lower risk of death than patients without hypertension (OR 0.53, 95% CI 0.34–0.83). In previous studies, antihypertensive agents have been examined for their protective effects on dopaminergic cells. For example, in pre-clinical studies, angiotensin converting enzyme inhibitors have been shown to reduce dopaminergic cell loss and increase striatal dopamine levels^{33,34} and dihydropyridine calcium channel blockers have been found to reduce toxin-induced loss of substantia nigra dopaminergic cells and to protect against toxin-induced motor deficits in animal models of PD.³⁵ The only clinical study was a double blind placebo-controlled crossover pilot study including 7 patients suggesting that angiotensin converting enzyme inhibitors may have a place in the management of motor fluctuations and dyskinesia in PD.³⁶ We had a suspicion on the protective effect of antihypertension medications on PD. Furthermore, because of the lack of evidence, more studies are required to confirm this suspicion.

In our study, clozapine, which was the only medication officially approved for residents with PD, was used in only 23.6%. Our special population (old to very old residents) can explain this. Clozapine treatment in the elderly is strongly limited by the possibility of serious adverse drug reactions.³⁷

Our study did not reveal any significant difference in mortality rate between the 2 generations of APs. Some previous studies observed that conventional APs are associated with a higher risk of death than atypical APs.^{38–40} Two reasons can explain the differences in our results. First, our study included fewer patients: 72 residents exposed to APs while there were more than 10,000 participants in the previous 3 studies. Second, our population was not only elderly persons but also elderly persons with PD living in long-stay NHs, therefore, more vulnerable. This can explain a similar and higher rate of mortality whatever the generation of AP used. More studies with a higher number of participants are needed to examine the difference in mortality rate between the 2 generations of APs in elderly patients with PD.

Mortality was reported to be higher for higher doses of APs in 2 previous studies.^{29,38} The data used in our study did not allow us to evaluate the effects of duration of exposure or posology of APs used. This can also explain the absence of difference in mortality between elderly patients with PD exposed or not to APs in our results.

We did not evaluate the effect of drug interactions involving AP though most APs are metabolized by the hepatic cytochrome P450 system. Concomitant use of other medications that are competitively metabolized by the same system may increase the risk of harmful drug-drug interactions. In a recent retrospective longitudinal cohort study of 604 cognitively impaired individuals aged 65 years or older living in nursing homes and treated with antipsychotics, the prevalence of potential AP drug interactions was 46.0% and risk of death was higher in the group of residents with potential AP drug interactions relative to those unexposed to such interactions (HR 1.71; 95% CI,

ARTICLE IN PRESS

6

D. Thu Trang et al. / JAMDA xxx (2017) 1–6

1.15–2.54).⁴¹ This risk might be higher in our very old population because of frequent multiple drug therapy. In another study of 27,909 adults with at least 1 prescription of antipsychotics, 23% were exposed to potentially harmful interactions. In particular, this study indicated that chronic obstructive pulmonary disease was the only medical comorbidity estimated to have a statistically significant effect on exposure to a potentially harmful interaction (OR 1.20, 95% CI 1.07–1.35).⁴² In our study, we also found a statistically significant increase in mortality rate in residents with chronic pulmonary disease (OR 3.6; 95% CI 1.5–8.5). Therefore, we can suspect that harmful interactions might contribute to higher risk of death.

Conclusions

In this study, we were not able to find any association between AP medications and mortality among elderly patients with PD in NHs. In contrast, our study suggests that higher age and chronic pulmonary disease could be risk factors for death among elderly patients with PD living in long-stay NHs, as well as arterial hypertension in very elderly patients with PD (≥ 85 years of age). Due to a lack of studies documenting the mortality rate among elderly patients with PD using AP drugs, our study provides a new sight into the safety of APs in patients with PD.

Acknowledgments

We thank all the people who rendered the IQUARE study possible, particularly patients, coordinating physicians, coordinating nurses, and directors of participating nursing homes.

References

- Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, De Langavant LC. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: A cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord* 2010;25:755–759.
- Poewe W. Psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:80–87.
- Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:S42–S80.
- Press Announcements: FDA approves first drug to treat hallucinations and delusions associated with Parkinson's disease [Internet]. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm498442.htm> Accessed January 12, 2017.
- Martín Arias LH, Treceño Lobato C, Pérez García S, et al. Risk excess of mortality and use of antipsychotics: A case-noncase study. *Int Clin Psychopharmacol* 2017;32:1–5.
- Kales HC, Kim HM, Zivin K, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169:71–79.
- Rossum RC, Rector TS, Lederle FA, Dysken MW. Are all commonly prescribed antipsychotics associated with greater mortality in elderly male veterans with dementia? *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1027–1034.
- Hollis J, Grayson D, Forrester L, et al. Antipsychotic medication dispensing and risk of death in veterans and war widows 65 years and older. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:932–941.
- Schmidt N, Kollhorst B, Enders D, et al. Comparative risk of death in older adults treated with antipsychotics: A population-based cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:1390–1400.
- Johnell K, Jonasdottir Bergman G, Fastbom J, et al. Psychotropic drugs and the risk of fall injuries, hospitalisations and mortality among older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017;32:414–420.
- Wang LJ, Lee SY, Yuan SS, et al. Risk of mortality among patients treated with antipsychotic medications: A nationwide population-based study in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:9–17.
- Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007;146:775–786.
- Rochon PA, Normand SL, Gomes T, et al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med* 2008;168:1090–1096.
- Lapeyre-Mestre M. A review of adverse outcomes associated with psychoactive drug use in nursing home residents with dementia. *Drugs Aging* 2016;33:865–888.
- Petek Šter M, Cedilnik Gorup E. Psychotropic medication use among elderly nursing home residents in Slovenia: Cross-sectional study. *Croat Med J* 2011;52:16–24.
- Hosia-Randell H, Pitkälä K. Use of psychotropic drugs in elderly nursing home residents with and without dementia in Helsinki, Finland. *Drugs Aging* 2005;22:793–800.
- Richter T, Mann E, Meyer G, et al. Prevalence of psychotropic medication use among German and Austrian nursing home residents: A comparison of 3 cohorts. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:187.e7–187.e13.
- Laffon de Mazières C, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, et al. Organizational factors associated with inappropriate neuroleptic drug prescribing in nursing homes: A multilevel approach. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:590–597.
- Marras C, Gruneir A, Wang X, et al. Antipsychotics and mortality in Parkinsonism. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20:149–158.
- Factor SA, Feustel PJ, Friedman JH, et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 2003;60:1756–1761.
- Ballard C, Isaacson S, Mills R, et al. Impact of current antipsychotic medications on comparative mortality and adverse events in people with Parkinson disease psychosis. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:898.e1–898.e7.
- Weintraub D, Chiang C, Kim HM, et al. Association of antipsychotic use with mortality risk in patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2016;73:535–541.
- de Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, et al. A multicentric individually-tailored controlled trial of education and professional support to nursing home staff: Research protocol and baseline data of the IQUARE study. *J Nutr Health Aging* 2013;17:173–178.
- Rolland Y, Mathieu C, Piau C, et al. Improving the quality of care of long-stay nursing home residents in France. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:193–199.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–383.
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963;185:914–919.
- Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease? A prospective population-based long-term study. *Neurology* 2010;75:1270–1276.
- Research C for DE and Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers—Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances [Internet]. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm053171> Accessed December 20, 2016.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225–235.
- Wu C, Tsai Y, Tsai H. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: A nationwide case-crossover study. *J Am Heart Assoc* 2015;4.
- de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:525–535.
- de Lau LM, Verbaan D, Marinus J, van Hilten JJ. Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:613–616.
- Lopez-Real A, Rey P, Soto-Otero R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces oxidative stress and protects dopaminergic neurons in a 6-hydroxydopamine rat model of Parkinsonism. *J Neurosci Res* 2005;81:865–873.
- Muñoz A, Rey P, Guerra MJ, et al. Reduction of dopaminergic degeneration and oxidative stress by inhibition of angiotensin converting enzyme in a MPTP model of parkinsonism. *Neuropharmacology* 2006;51:112–120.
- Chan CS, Guzman JN, Ilijic E, et al. "Rejuvenation" protects neurons in mouse models of Parkinson's disease. *Nature* 2007;447:1081–1086.
- Reardon KA, Mendelsohn FA, Chai SY, Horne MK. The angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, perindopril, modifies the clinical features of Parkinson's disease. *Aust N Z J Med* 2000;30:48–53.
- Gareri P, De Fazio P, Russo E, et al. The safety of clozapine in the elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:525–538.
- Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2335–2341.
- Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ Can Med Assoc J* 2007;176:627–632.
- Setoguchi S, Wang PS, Alan Brookhart M, et al. Potential causes of higher mortality in elderly users of conventional and atypical antipsychotic medications. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1644–1650.
- Liperoti R, Sganga F, Landi F, et al. Antipsychotic drug interactions and mortality among nursing home residents with cognitive impairment. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e76–e82.
- Guo JJ, Wu J, Kelton CM, et al. Exposure to potentially dangerous drug-drug interactions involving antipsychotics. *Psychiatr Serv Wash DC* 2012;63:1080–1088.

XI. AUTRES ACTIVITÉS RÉALISÉES PENDANT LA DURÉE DE LA THÈSE

A. Titres et fonctions occupées

| Titre | Date de début de fonction | Date de fin de fonction | Durée, nombre de vacations |
|---|---------------------------|-------------------------|--|
| Assistant Hospitalier Universitaire de Pharmacie Pôle Pharmacie – Equipe de pôle Digestif CHU de Toulouse | Novembre 2014 | En cours | 3 ans au 1 ^{er} novembre 2017 |
| Interne en Pharmacie Innovation Pharmaceutique et Recherche UMR UPS/INSERM 1027 - Equipe 6 Toulouse | Novembre 2013 | Octobre 2014 | 1 an |

| Fonction représentative | Lieu, coordonnateur | Fréquence, durée |
|---|--|------------------|
| Membre du Groupe de travail « Aide au déploiement de la Pharmacie clinique » dans le cadre du projet « Collectif Pharmacie Hospitalière en Midi-Pyrénées » | CHU et CH de Midi-Pyrénées Dr Laurence BONNET, Dr Philippe CESTAC, Dr Zoubeir RAMJAUN, Dr Damien SEMELY | Depuis 2015 |
| Responsable de l'axe « EHPAD et Centres Hospitaliers périphériques » du Comité de pilotage de la recherche en pharmacie clinique | Pôle Pharmacie CHU Toulouse Dr Philippe CESTAC | Depuis 2015 |

B. Activités de recherche

1. Publications et communications

a) Publications internationales avec comité de lecture référencées dans Medline

| Titre | Rang de signature | Auteurs | Journal, référence |
|---|-------------------|---|---|
| Drug prescription including interactions with anticancer treatments in the elderly: a global approach | Avant-dernier | Rougé Bugat ME, Bourgouin M, Gérard S, Lozano S, Brechemier D, Cestac P, <u>Cool C</u> , Balardy L | J Nutr Health Aging. 2017;1-6. DOI: 10.1007/s12603-017-0946-8. |
| Potentially inappropriate prescribing in a population of frail elderly people. Internal Journal of Clinical Pharmacy | 3 | Récoché I, Lebaudy C, <u>Cool C</u> , Sourdet S, Piau A, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, Cestac P | Int J Clin Pharm. 2017;39(1):113-119. DOI: 10.1007/s11096-016-0406-2. Pubmed PMID : 27942948 |
| Effectiveness of a standardized and specific follow-up in memory centers in patients with Alzheimer's disease | 3 | Rouch L, Cestac P, <u>Cool C</u> , Helmer C, Dartigues J-F, Berr C | Curr Alzheimer Res. 2017;14(3) :255-267. DOI: 10.2174/1567205013666161108114850. Pubmed PMID : 27829336 |
| Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms | 4 | Rouch L, Cestac P, Hanon O, <u>Cool C</u> , Helmer C, Bouhanick B, Chamontin B, Dartigues JF, Vellas B, Andrieu S | CNS Drugs. 2015;29(2):113-30. DOI: 10.1007/s40263-015-0230-6. Pubmed PMID : 25700645 |

b) **Publications nationales à visée didactique**

| Titre | Rang de signature | Auteurs | Journal, référence |
|--|-------------------|--|---|
| 4 ordonnances sur 10 potentiellement dangereuses pour les personnes âgées | 3 | Vennetier P, Bourcier I, <u>Cool C</u> | QUE CHOISIR SANTÉ 2015, Numéro 91 |
| Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée et facteurs associés en EHPAD | 1 | <u>Cool C</u> , Lapeyre-Mestre M | BIP31.fr 2014, 21(1), page—3 |

c) **Communications orales lors de congrès nationaux**

| Titre | Rang de signature | Auteurs | Désignation du Congrès |
|--|-------------------|--|---|
| Impact d'une revue de médication sur l'optimisation des ordonnances des médecins traitants | 3 | Magre E*, Lebaudy C, <u>Cool C</u> , Qassemi S, Récoché I, Farbos F, Sourdet S, Cestac P | 4^{ème} Congrès Francophone Fragilité du sujet âgé 2016, Toulouse |
| Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée et facteurs associés en EHPAD | 1 | <u>Cool C*</u> | 8^{ème} Congrès Interrégional Devenir Jeunes Chercheurs en Médecine Générale 2014, Toulouse |
| Iatrogénie cognitive : quelles sont les actions possibles pour nos patients ? | 1 | <u>Cool C*</u> , Cestac P | 12^{ème} réunion francophone sur la maladie d'Alzheimer 2014, Montpellier |

*orateur

d) Communications affichées en congrès internationaux

| Titre | Rang de signature | Auteurs | Désignation du Congrès |
|--|----------------------|---|--|
| Effect of a geriatric intervention to improve quality of care on reducing potentially inappropriate drug prescribing in nursing home residents | 1 | <u>Cool C</u> , Cestac P, McCambridge C, Rolland Y, Lapeyre-Mestre M | European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT) 2017, Prague |
| How hospital pharmacist can promote proper use of breath tests beyond buying medical devices? | Avant-dernier auteur | Mikolajczak AL, Bellon B, Calmels V, Cestac P, <u>Cool C</u> , Duhalde V | EAHP 21st Congress 2016, Vienne |
| Intra-abdominal infections in digestive surgery wards: is empiric antibiotic treatment in accordance with local microbiological ecology? | Avant-dernier auteur | Gougeon M, Lafaurie M, Vancassel M, Segonds C, Cestac P, <u>Cool C</u> , Duhalde V | EAHP 21st Congress 2016, Vienne |
| Prevalence of Potentially Inappropriate Drug Prescribing in Nursing Home residents | 2 | Qassemi S, <u>Cool C</u> , Lebaudy C, Stillmunkes A, Bismuth S, Mousset JL, Lapeyre-Mestre M, Rolland Y, Vellas B, Cestac P | The International Nursing Home Research Conference 2016, Barcelone |
| Impact of the certification process on the assessment of the medication system at a University Hospital | 3 | Promis AS, Bigot A, <u>Cool C</u> , Lebaudy C, Irazusta O, Le Floch Meunier B, Massip P, Cestac P | EAHP 19th Congress 2014, Barcelone |
| Inappropriate drug prescriptions and associated factors in Nursing Homes | 1 | <u>Cool C</u> , Lebaudy C, Rouch L, Rolland Y, Lapeyre-Mestre M, Cestac P | EAHP 19th Congress 2014, Barcelone |

e) Communications affichées en congrès nationaux

| Titre | Rang de signature | Auteurs | Désignation du Congrès |
|--|-------------------|---|---|
| Transplantation de Microbiote Fécral (TMF) : de l'indication à la transplantation | 7 | Lopez S, Quenardel A, Vert C, Pierre A, Rondou A, Segonds M, <u>Cool C</u> , Rouayroux N, Cestac P, Duhalde V | Congrès Hopipharm 2017, Nancy |
| Evaluation de l'application d'un protocole informatisé harmonisé d'analogue rapide d'insuline sous-cutanée (SC) au sein d'un pôle Digestif | 4 | Cavallin L, Gallot-Lavallée J, Rouayroux N, <u>Cool C</u> , Cestac P, Puech N, Duhalde V | Congrès Hopipharm 2017, Nancy |
| Péritonites en chirurgie digestive : un traitement anti-infectieux probabiliste adapté à l'écologie microbienne locale ? | 2 | Lafaurie M, <u>Cool C</u> , Gougeon M, Sémély D, Urtubia N, Porte L, Segonds C, Cestac P, Duhalde V | Congrès Hopipharm 2016, Clermont-Ferrand |
| Recurrent prescribing errors in the gastroenterology department: how to deal with it? | 2 | Lafaurie M, <u>Cool C</u> , Lapeyre-Mestre M, Cestac P, Duhalde V | Congrès Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) 2016, Nancy |
| Informatisation du circuit du médicament : pertinence d'une présence pharmaceutique quotidienne en période de post-déploiement | 2 | Sémély D, <u>Cool C</u> , Chautant F, Bachelet B, Wagner S, Cestac P, Duhalde V | Congrès Hopipharm 2015, Reims |
| Potentially inappropriate drug prescription in the elderly: a study conducted with a consumer association | 1 | <u>Cool C</u> , Vennetier P, Boucier I, Lapeyre-Mestre M | Congrès Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) 2015, Caen |
| Patients admis à la plateforme fragilité : analyse des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées. | 3 | Récoché I, Lebaudy C, <u>Cool C</u> , Rouch L, Pomies S, Cestac P | Congrès Hopipharm 2015, Reims |
| Potentially inappropriate drug prescribing and associated factors in Nursing Homes | 1 | <u>Cool C</u> , Lebaudy C, Rouch L, Rolland Y, Cestac P, Lapeyre-Mestre M | 19^{ème} Congrès de Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique 2014, Poitiers |

2. Participation à des contrats de recherche

| Activité | Activité, lieu, coordonnateur | Fréquence, durée |
|---|--|------------------|
| Participation en tant que Pharmacien collaborateur pour le site de Toulouse pour le PREPS PHARMAID | PREPS (Ref. 14_0568) PHARMAID : impact d'un suivi PHARMaceutique intégré à un accompagnement psychosocial sur le fardeau des AIDants naturels de patients âgés atteints de démence Porteurs du projet : Dr Christelle Mouchoux, Hospices Civils de Lyon Pharmacien responsable site Toulouse : Dr Philippe Cestac | Depuis 2014 |

3. Collaboration à des travaux de thèse et de master 2

| Fonction | Intitulé des travaux | Public | Date | Nombre d'heures de travail |
|---|--|--|------|----------------------------|
| Chargée des analyses statistiques de la Thèse, Travaux pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie dans le cadre du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités, Université de Toulouse, Faculté des Sciences Pharmaceutiques | Rôle du pharmacien à l'hôpital de jour de la fragilité : impact d'une revue de médication sur l'optimisation des ordonnances par les médecins traitants. | Elodie Magre, Interne en Pharmacie | 2015 | 70 heures |
| Chargée des analyses statistiques du Master 2, Travaux pour l'obtention du Master 2 Professionnel « Coordonnateur du parcours de soins du patient atteint de maladie chronique et/ou dégénérative », Université de Toulouse, Faculté des Sciences Pharmaceutiques | La coordination pluriprofessionnelle proposée comme outil d'amélioration de la prise en charge médicamenteuse des résidents d'établissement d'hébergement pour personne âgée dépendante : enquête observationnelle. | Soraya Qassemi, Interne en Pharmacie | 2015 | 60 heures |
| Chargée des analyses statistiques de la Thèse, Travaux pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie dans le cadre du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités, Université de Toulouse, Faculté des Sciences Pharmaceutiques | Patients admis à la plateforme fragilité du CHU de Toulouse : analyse des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées. | Isabelle Récoché, Interne en Pharmacie | 2014 | 80 heures |
| Chargée des analyses statistiques de la Thèse, Travaux pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Médecine spécialité Médecine générale, Université de Toulouse, Faculté de Médecine | Evaluation du risque de prescriptions inappropriées chez le sujet âgé atteint de cancer. Etude rétrospective multicentrique chez 147 patients présentés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire régionale d'oncogériatrie. | Marie Bourgouin, Interne en Médecine générale | 2013 | 50 heures |

4. Direction de thèse

| Fonction | Intitulé des travaux | Public | Date |
|--|--|--|-----------------|
| Direction de Thèse, Travaux pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Toulouse | Revue de médication à l'officine : caractéristiques démographiques, sociétales, d'observance et évaluation de la satisfaction des patients. | Mélanie Vialanet, Etudiante en 6 ^{ème} année filière officine | 2017 (en cours) |

5. Participation à un jury de thèse

| Fonction | Intitulé des travaux | Public | Date |
|--|--|--|-------------|
| Jury de Thèse , Travaux pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie dans le cadre du Diplôme d'Etudes Spécialisées d'Innovation Pharmaceutique et Recherche, Université de Bordeaux, Faculté des Sciences Pharmaceutiques | Le bilan de médication en soins primaires : formation des pharmaciens à l'optimisation thérapeutique des patients âgés. | Soraya Qassemi, Interne en Pharmacie | 2017 |
| Jury de Thèse , Travaux pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie dans le cadre du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière Pratique et Recherche, Université de Bordeaux, Faculté des Sciences Pharmaceutiques | « Non-tissé percé » au bloc opératoire, comment lutter ? Elaboration d'une cartographie du risque « non-tissé percé » : de la matrice de criticité à l'optimisation des conditionnements des plateaux opératoires d'orthopédie traumatologie. | Marie Anjani Martin, Interne en Pharmacie | 2016 |

C. Activités d'enseignement

1. Fonctions d'enseignement universitaire (activité de Pharmacien Assistant Hospitalier Universitaire)

| Etablissement | Thème d'enseignement, public | Dates | Nombre d'Equivalents TD |
|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Faculté de Pharmacie, Toulouse | Physiologie, Etudiants en Pharmacie | Année universitaire 2016-2017 | 102 heures |
| Faculté de Pharmacie, Toulouse | Physiologie, Etudiants en Pharmacie | Année universitaire 2015-2016 | 129,25 heures |
| Faculté de Pharmacie, Toulouse | Physiologie, Etudiants en Pharmacie | Année universitaire 2014-2015 | 108,7 heures |

2. Fonctions d'enseignement aux professionnels de santé

| Etablissement | Thème d'enseignement, public | Date, durée | Nombre d'heures de cours |
|---|---|--|--------------------------|
| Faculté de Pharmacie Toulouse | Diplôme d'Université « Optimisation de la prescription du sujet âgé », Pharmaciens, Médecins, Internes en Pharmacie | 16/12/2016 : 2 heures 31/03/2017 : 1,5 heures | 3,5 heures |
| Faculté de Pharmacie Toulouse | Diplôme d'Université « Optimisation de la prescription du sujet âgé », Pharmaciens, Médecins, Internes en Pharmacie | 14/04/2016 : 2 heures 10/06/2016 : 2 heures | 4 heures |
| Institut Toulousain d'Ostéopathie (ITO) | Pharmacologie : « les Médicaments du système cardiovasculaire » et « les médicaments de la prévention cardiovasculaire », Etudiants en Ostéopathie | 08/04/2016 : 2 heures 11/04/2016 : 2 heures | 4 heures |
| Institut Toulousain d'Ostéopathie (ITO) | Pharmacologie : « les Médicaments du système cardiovasculaire » et « les médicaments de la prévention cardiovasculaire », Etudiants en Ostéopathie | 09/03/2015 : 4 heures | 4 heures |
| Institut Toulousain d'Ostéopathie (ITO) | Pharmacologie : « les Médicaments du système cardiovasculaire » et « les médicaments de la prévention cardiovasculaire », Etudiants en Ostéopathie | 10/02/2014 : 2 heures 03/03/2014 : 2 heures | 4 heures |
| Faculté de Pharmacie Toulouse | UE 8.5 Evaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments chez l'homme, Etudiants du M1S2 (4 ^{ème} année) de Pharmacie | Année universitaire 2013-2014 | 4 heures |
| Faculté de Pharmacie Toulouse | Conférence internat Pharmacie Epidémiologie, Etudiants en Pharmacie | 2013-2014 : 2 heures | 2 heures |

D. Formations personnelles suivies non qualifiantes

| Intitulé de la formation | Date, Lieu | Durée |
|---|---|--------------|
| Information sur la conciliation médicamenteuse | 13 septembre 2016, Hôpital G. Marchant Toulouse | ½ journée |
| Réunion d'Hépatogastro-Entérologie | 6 février 2015, CHU Toulouse | ½ journée |

Titre : Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)

Directeurs de thèse : Dr Maryse Lapeyre-Mestre et Dr Philippe Cestac

Lieu et date de soutenance : Toulouse, le jeudi 26 octobre 2017

Résumé :

Les sujets résidant dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) sont fréquemment exposés à une polypathologie et sont polymédiqués, ce qui augmente le risque de prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) et ainsi le risque d'événements iatrogènes tels que le décès et l'hospitalisation.

La plupart des études réalisées en France sur la PPI se sont focalisées sur des classes médicamenteuses précises, et peu ont évalué l'impact des caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD sur la PPI des résidents, indépendamment des caractéristiques individuelles. Cette thèse a eu pour objectif de développer un nouvel indicateur de PPI, reflétant au mieux la prise en charge médicamenteuse globale des résidents d'EHPAD.

Les travaux de thèse ont été réalisés sur un échantillon issu de l'étude IQUARE (Impact d'une démarche QUALité sur l'évolution des pratiques et le déclin fonctionnel des RESidents), étude quasi expérimentale (NCT01703689) évaluant l'impact d'une intervention basée sur l'éducation gériatrique du personnel de l'EHPAD sur des indicateurs de qualité des soins. Dans un premier temps, nous avons construit un outil original de détection de PPI, combinant des critères explicites et implicites, identifiant 71% des résidents avec une PPI à l'inclusion. Des caractéristiques organisationnelle (accès à un avis psychiatrique) et structurelle (présence d'une unité de soins spécialisée) de l'EHPAD expliquaient une part de cette PPI. Dans un second temps, afin de valider la pertinence de cet outil, nous avons évalué l'impact clinique de la PPI sur la survenue d'événements indésirables au cours du suivi. Nous n'avons pas retrouvé de risque augmenté de décès ou d'hospitalisation. Enfin, l'intervention gériatrique générale de l'étude IQUARE a significativement réduit la PPI des résidents à 18 mois.

Ces travaux ont fourni des éléments importants à prendre en considération, lors de la construction de nouvelles études visant à modifier les pratiques de prescription et à réduire le nombre de médicaments prescrits chez les résidents d'EHPAD, mais aussi pour déterminer l'impact clinique de ces changements.

Titre en anglais : Potentially inappropriate drug prescribing in nursing homes

Discipline administrative : Pharmacologie

Intitulé et adresse du laboratoire : Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique

Inserm 1027, Équipe émergente – Pharmacoépidémiologie, évaluation de l'utilisation et du risque médicamenteux

Université de Toulouse, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde - 31000 Toulouse
